

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierrette FRAÏSSE née PILOT

née le 30 Juin 1945 à Eygurande (Corrèze)

Présentée et soutenue publiquement le 15 Janvier 1971

De quelques effets cardiaques
de la Clonidine

Etude expérimentale chez le chien

Président : M. DUCHÊNE-MARULLAZ, *Professeur*

Membres du Jury : M. TERRASSE, *Professeur*

M. JALLUT, *Professeur*

M. MARCHEIX, *M^e de Conférences agrégé*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierrette FRAÏSSE née PILOT

née le 30 Juin 1945 à Eygurande (Corrèze)

Présentée et soutenue publiquement le 15 Janvier 1971

De quelques effets cardiaques
de la Clonidine

Etude expérimentale chez le chien

Président : M. DUCHÊNE-MARULLAZ, *Professeur*
Membres du Jury : M. TERRASSE, *Professeur*
M. JALLUT, *Professeur*
M. MARCHEIX, *M^e de Conférences agrégé*

UNIVERSITE DE CLERMONT
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL.

Assesseur : M. COULET.

Doyen honoraire : M. CUVELIER.

Directeur honoraire : M. MERLE.

Professeurs honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU, POMMÉ, WILLEMIN-CLOG, GERMAIN, VAURS.

I. — PROFESSEURS TITULAIRES :

- MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.
BASTIDE. — Chimie biologique et Pharmacodynamie.
BAUDON. — Clinique obstétricale.
BERGER. — Chimie analytique.
BERGERON. — Pathologie Médicale.
CLUZEL. — Bactériologie.
COULET. — Botanique et Microbiologie.
CUVELIER. — Hydrologie et Climatologie.
DASTIGUE. — Biochimie Médicale.
DAUPHIN. — Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.
DELAGE. — Anatomie Pathologique.
DUCHENE-MARULLAZ. — Pharmacologie.
FEBVRE. — Pharmacie Galénique.
FOURRIER. — Orthopédie.
Mme GAILLARD. — Physique Pharmaceutique.
MM. GRAS. — Clinique Médicale A.
JACQUEMET. — Technique chirurgicale.
JALLUT. — Séméiologie médicale.
JANNY. — Neuro-Chirurgie.
LATAIX. — Pathologie chirurgicale.
MERCIER. — Anatomie.
MEYNIEL. — Biophysique médicale.
MOLINA. — Clinique Pneumo-phthisiologique.
PETIT. — Médecine légale et Médecine sociale.
POROT. — Clinique neurologique et psychiatrique.
POURRAT. — Matière médicale.
Mlle RAMPON. — Thérapeutique.
MM. ROUHER. — Clinique ophtalmologique.
TERRASSE. — Clinique médicale B.
THIEBLOT. — Physiologie.
THOMAS. — Clinique Oto-Rhino-Laryngologique.
TRONCHE. — Pharmacie chimique.
TURCHINI. — Histologie et Embryologie.

II. — PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL :

- MM. ALFIRI. — Biophysique Médicale.
CHAMPEIX. — Médecine Légale et Médecine du Travail.
VIALLET. — Electro-Radiologie.

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE :

- Mlle CHATONIER. — Chimie minérale et Minéralogie.
MM. MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.
IGNIDE. — Médecine Générale.
Mme POURRAT. — Matière Médicale.

IV. — MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

- MM. ANDRAUD. — Toxicologie.
BAGUET. — Thérapeutique, réanimation médicale.
BOUCHER. — Physiologie.
BOURDEIX. — Chirurgie générale.
CONSTANTIN. — Anesthésiologie.
COUQUELET. — Pharmacie Chimique.
GAILLARD DE COLLOGNY. — Oto-Rhino-Laryngologie.
GENTOU. — Biochimie Médicale.
MALET. — Histologie, Embryologie, Cytogénétique.
MARCHEIX. — Médecine Interne.
Mme MOINADE. — Médecine Générale et Thérapeutique.
MM. MONTREUIL. — Neuro-Chirurgie.
NEVEU. — Urologie.
PERI. — Stomatologie.
Mme PETIT. — Chimie Analytique.
MM. PLAGNE. — Cancérologie Clinique.
RAYNAUD. — Pédiatrie.
SOLÉ. — Ophtalmologie.
VENRIES DE LAGUILLAUMIE. — Anatomie Pathologique.

V. — AGREGES :

MM. RENARD. — Pneumo-Phtisiologie.
TOURNILHAC. — Neurologie et Psychiatrie.

VI. — DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES :

MM. AIACHE. — Pharmacie Galénique.
BOYER. — Chimie Biologique.
GUILLLOT. — Botanique.
VANNEUVILLE. — Anatomie.

Attache Principal : M. BERTHON.

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).

A MON PÈRE (In mémoriam).

A MA MÈRE.

*Que ce travail soit un témoignage de l'affection
et de la reconnaissance que je lui porte.*

A MA FILLE ET A MON EPOUX.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur DUCHENE-MARULLAZ

Professeur de Pharmacologie

Directeur de l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat

Officier des Palmes Académiques

Qui a bien voulu nous faire le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qui nous en a inspiré le sujet et nous a grandement aidée au cours de notre travail.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre respectueuse reconnaissance et notre fidèle attachement.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DANS LES HÔPITAUX

En témoignage de reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LOUP

Avec nos remerciements qu'il trouve ici le témoignage de notre fidèle attachement.

A TOUS MES AMIS.

AUX CHERCHEURS DE L'INSTITUT DE RECHERCHES CARDIOLOGIQUES
DE ROYAT QUI NOUS ONT PERMIS D'UTILISER LE FRUIT DE LEURS
TRAVAUX :

Monsieur le Professeur SCHAFF

Les Docteurs Jeannine LAVARENNE et Françoise LAUTIER

Messieurs P. DELORT, Docteur-Vétérinaire, et M. CONDAT

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur TERRASSE

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre 1939-45 et des T.O.E.

Commandeur des Palmes Académiques

*Pour le sens clinique et le respect du malade
qu'il nous a appris lors de notre stage d'externe
dans son service.*

*Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre
profonde gratitude.*

Monsieur le Professeur JALLUT

Professeur de Séméiologie Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier des Palmes Académiques

*Nous avons été au cours de nos études tous
particulièrement sensibles à son enseignement et
à ses profondes qualités humaines.*

*Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de
notre respectueuse considération.*

Monsieur le Professeur Agrégé MARCHEIX

Maître de Conférences Agrégé (Médecine Interne)

*Pour les conseils éclairés qu'il nous a toujours
dispensés durant notre séjour dans le service de
médecine.*

*Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici nos
remerciements les plus sincères.*

A Monsieur le Docteur ACHARD-VINCENT

Chargé de cours à la Faculté

Médecin des Hôpitaux

Externe dans son service nous avons été touchée de l'accueil qu'il nous a réservé et de la sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

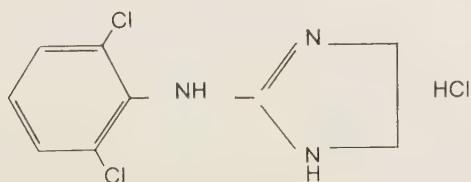
Nous l'assurons de notre profond attachement.

Introduction

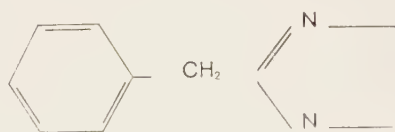
Malgré l'importance des moyens mis en œuvre dans le monde pour découvrir des médications nouvelles, le nombre des produits apportant véritablement une originalité thérapeutique reste très limité. Les efforts réalisés sont basés de façon générale sur la notion économique de profit, si bien que les budgets de recherches financent le plus souvent des programmes visant à la mise au point de traitements d'affections très répandues. Tel est bien le cas de l'hypertension artérielle. Faute de connaissances physiopathologiques suffisantes en la matière, l'impact pharmacodynamique reste symptomatique et porte habituellement avec plus ou moins de bonheur sur les voies de l'innervation orthosympathique qui maintiennent les artères dans un état permanent de semi-contraction. Dans cet ordre d'idée sont nés : ganglioplégiques, réserpine et réserpiniques, guanéthidine, brétylium, α méthyl dopa, corps dont les mécanismes d'action sont différents les uns des autres et d'ailleurs pas toujours complètement élucidés.

En 1966, sont apparues les premières publications concernant un nouveau produit, le 2 (2,6 - dichlorophényl - amino) 2 imidazoline - hydrochloride, ST 155 qui devait recevoir la dénomination internationale de clonidine et être commercialisé en Allemagne sous le nom de Catapressan.

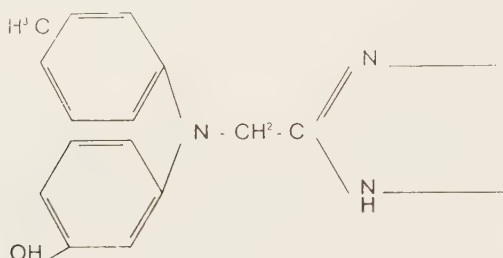
Sa formule développée qui se présente ainsi



est proche de celle des sympatholytiques ou plus précisé-



ment des α bloquants adrénergiques que sont la tolazoline et la phentolamine.



Dans leur premier travail, von Hoefke et Kobinger, pharmacologues de la firme Boehringer fils d'Ingelheim-sur-le-Rhin, apportaient déjà de nombreuses précisions sur cette nouvelle substance. Celle-ci, à des doses de l'ordre de 10 à 30 mcg/kg, produit une sédation et un abaissement de longue durée de la pression artérielle. Ces phénomènes sont accompagnés de bradycardie, d'une inhibition des réflexes cardiovasculaires hypertenseurs, d'une réduction du débit cardiaque. Toutefois, ces faits ne pouvaient s'expliquer par une influence sympatholytique ni ganglioplégique puisque la stimulation des neurones préganglionnaires de la chaîne sympathique cervicale entraîne toujours une contraction de la membrane nictitante après injection de clonidine. Aucune influence dépressive myocardique n'est observée sur la préparation cœur-poumon.

Le ST 155 à des doses plus fortes, de l'ordre de 30 à 100 mcg/kg, présente quelque influence sympathomimétique et par ailleurs inhibe la sécrétion du suc gastrique et la formation d'ulcères stomacaux.

Les auteurs discutaient le mécanisme de l'action hypotensive du Catapressan et en soulignaient l'originalité.

Depuis ce travail, plus de deux cents publications ont été jusqu'alors consacré aux effets de la clonidine chez

l'animal et chez l'homme. L'hypothèse émise par Hoefke et Kobinger d'un abaissement tensionnel par action sur les structures sympathiques centrales a été généralement confirmée par les faits expérimentaux apportés notamment par Kobinger et Wolland 1967, Sattler et van Zwieten 1967, Rand et Wilson 1967, Schmitt et coll. 1967, 1968, Klupp et coll. 1970. Il s'agit, on le voit, d'un point d'impact différent de celui des autres indications de l'hypertension artérielle. Il est hors de doute que de nombreuses recherches seront encore nécessaires pour saisir le mécanisme biochimique intime de cette influence. Toutefois, au cours du présent travail, nous nous consacrerons seulement à préciser quelques aspects des effets cardiaques de la clonidine et principalement de ses propriétés bradycardisantes.

EFFETS CARDIAQUES DE LA CLONIDINE

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Dans leur publication princeps, Hoefke et Kobinger soulignaient la bradycardie et la réduction du débit cardiaque que provoquait la clonidine sur l'animal narcosé. L'indication selon laquelle le produit était sans effet sur la préparation cœur-poumon orientait vers une influence indirecte s'exerçant sur l'innervation cardiaque extrinsèque.

Les premiers essais cliniques confirmaient que la diminution du débit cardiaque était retrouvée chez l'homme qu'il soit au repos ou durant un exercice (Bock et coll. 1966, Schneider et Gollenloehner 1966, Barnett et Cantor 1968).

Nayler et coll. (1968), chez le lapin anesthésié au pento-barbital et chez le chien prémédiqué par de la morphine et narcosé par le thiopental sodique, injectent 5 $\mu\text{g/kg}$ de ST 155 par voie veineuse. Chez le lapin, la fréquence cardiaque passe de 252 ± 11 à 207 ± 10 systoles minute, et chez le chien de 126 ± 10 à $99 \pm 8,5$. Dans cette dernière espèce animale, selon les auteurs australiens, l'influence du Catapressan n'est pas modifiée par la bivagotomie. Par ailleurs, il existe une bonne relation entre les doses injectées et les réponses car si la bradycardie n'est que de quelques systoles pour 0,1 $\mu\text{g/kg}$, elle atteint quarante systoles pour 10 $\mu\text{g/kg}$.

L'origine du ralentissement de la fréquence cardiaque a été recherchée chez le lapin et chez le chien en introduisant 5 $\mu\text{g/kg}$ I.V. de clonidine avant et après effet d'un ganglioplégique comme le tartrate de pentolinium, d'un β bloquant adrénergique (propranolol), d'un α bloquant adrénergique (phénoxybenzamine) et d'un vagolytique (atropine). Le tableau suivant résume les résultats de Nayler et coll.

Effets de la clonidine — 5 µg/kg I.V. — sur la fréquence cardiaque

		Avant clonidine	10 mn après clonidine
LAPINS			
Avant (A) et après (B) pentolinium	A	247 ± 9	209 ± 9
	B	217 ± 5	193 ± 14
Avant (A) et après (B) propranolol	A	249 ± 11	221 ± 7
	B	213 ± 11	196 ± 6
Avant (A) et après (B) phénoxybenzamine	A	250 ± 10	218 ± 4
	B	252 ± 11	229 ± 11
CHIENS			
Avant (A) et après (B) pentolinium	A	125 ± 5	98 ± 7
	B	104 ± 5	92 ± 7
Avant (A) et après (B) propranolol	A	126 ± 7	95 ± 3
	B	92 ± 7	79 ± 4
Avant (A) et après (B) phénoxybenzamine	A	124 ± 8	95 ± 4
	B	126 ± 8	99 ± 7
Avant (A) et après (B) atropine	A	126 ± 5	86 ± 6
	B	108 ± 5	98 ± 3

Certains résultats de ce tableau ne vont pas sans étonner. On ne saisit notamment pas le pourquoi du ralentissement significatif du rythme cardiaque après atropine injectée à la dose de 4 mg/kg par voie veineuse. Quoi qu'il en soit, les auteurs concluent de ces chiffres que l'influence du ST 155 sur la fréquence est vraisemblablement due à une action directe sur l'activité du pacemaker et probablement pas à une réduction du tonus orthosympathique puisque l'intervention du propranolol ne modifie en rien les résultats. D'ailleurs la bradycardie persiste après ganglioplégique et bivaготomie.

Dans le même travail, Nayler et ses collaborateurs étudient les effets du ST 155 sur les fonctions ventriculaires. Pour eux, le ST 155 entraîne à la fois une chute du débit

cardiaque et de la pression veineuse centrale. La clonidine déprime les possibilités du ventricule gauche à réaliser un travail mécanique. Toutefois, le rapport entre le débit coronaire et le travail du ventricule gauche demeure inchangé si bien que la baisse des performances ventriculaires ne saurait s'expliquer par un trouble nutritionnel.

Ainsi donc, ce qui se dégage de la lecture des auteurs australiens est une influence dépressive de la clonidine tout à la fois sur l'automatisme cardiaque et sur la contraction myocardique.

Boissier et Schmitt, avec la collaboration de Madame Schmitt, de Giudicelli et de Fichelle, font paraître en 1968 deux articles dans *European Journal of Pharmacology* sur les effets cardiovasculaires de la clonidine. Chez des chiens chloralosés à forte dose (0,12 g/kg I.V.), la fréquence cardiaque est enregistrée par cardiotachymètre et la contraction myocardique par une méthode par suspension qui, quoique respectant le vide pleural, n'en reste pas moins élémentaire. Les mêmes essais sont effectués chez des chats narcosés au mébubarbital 40 mg/kg I.V. et sur des lapins anesthésiés à l'uréthane 1 g/kg I.V.

Chez le chien, le chat et le lapin, le ST 155 réalise pour les pharmacologues parisiens des modifications complexes de la pression artérielle dépendant de la dose utilisée. De petites quantités de l'ordre de 5 à 30 $\mu\text{g/kg}$ entraînent une hypertension de courte durée suivie d'une hypotension un peu plus marquée mais surtout beaucoup plus longue. Simultanément, la fréquence cardiaque diminue. La bradycardie apparaît quand l'hypertension commence à se dessiner et continue pendant toute la durée de l'hypotension. Des troubles du rythme sont parfois observés chez le chien à type de pous alternant avec bigeminisme ou trigeminisme. L'atropine, à la dose de 2 mg/kg, réduit mais n'abolit pas complètement la bradycardie. La section des vagues accélère le cœur ralenti par le ST 155. A 100 $\mu\text{g/kg}$ la clonidine diminue la contractibilité myocardique, la phentolamine antagonise cet effet. Si bien que pour Boissier et collaborateurs, une mise en jeu intensifiée de l'innervation parasympathique est certainement au moins en partie responsable de la bradycardie constatée. Toutefois, Schmitt et collaborateurs précisent que la fréquence des courants d'action dans les fibres orthosympathiques à destination du cœur diminue sensiblement, ce qui laisserait supposer un autre point d'impact de la clonidine au niveau des centres cardio-accélérateurs.

Bien sûr, on souligne tout de suite la contradiction entre les conclusions des pharmacologues australiens et français, notamment en ce qui concerne l'influence de l'atropine et de la bivotomie sur la bradycardie induite par la clonidine.

Toujours en 1968 et encore dans *European Journal of Pharmacology*, J.W. Constantine et W.K. McShane font paraître une analyse des effets cardiovasculaires du Catapresan. Ils s'adressent au cœur isolé et perfusé du chat, au chat entier narcosé à l'éther ou au chloralose associé au pentobarbital, au singe Rhesus endormi au pentobarbital et au chien.

A la dose de 100 μ g, le Catapresan ne change ni la force de contraction, ni la fréquence du cœur de chat isolé. 1 mg introduit dans le liquide de perfusion ne modifie pas la fréquence mais décroît la force contractile de 25 % en moyenne.

Lorsqu'une dose totale de Catapresan de 16 μ g est injectée par voie veineuse on ne constate aucun changement de fréquence. Par contre, celle-ci est ralentie de 42 systoles minute en moyenne (18 chiens) quand le produit est introduit directement dans l'artère vertébrale, c'est-à-dire lorsqu'il parvient à une concentration suffisante au niveau de la région bulbaire où sont situés les centres cardiaques.

Chez le macacus rhesus, 1 μ g/kg I.V., la clonidine réduit la fréquence cardiaque de 220 à 207 mais n'a aucune influence sur le débit cardiaque mesuré par la méthode de dilution. A 2 μ g/kg, la bradycardie existe toujours (221 à 203), le débit cardiaque est diminué mais de façon non statistiquement significative. Pour 4 μ g/kg, le rythme passe de 162 à 138 et le débit cardiaque se modifie sensiblement de 459 ml/mn à 373.

Pour ces auteurs américains, les résultats ainsi acquis sont tout à fait compatibles avec l'hypothèse selon laquelle le Catapresan ralentit le cœur en inhibant au niveau des centres nerveux les décharges orthosympathiques à destination du cœur. L'hypothèse d'un mécanisme vagomimétique n'est pas ici soulevée. Rien d'ailleurs dans le protocole suivi ne permettait d'évoquer ce problème.

Le travail que fait paraître Maxwell en 1969 est surtout consacré aux effets du Catapresan sur la circulation coronaire mais il évoque aussi l'influence du produit sur l'hémodynamique systémique chez le chien intact. Prémédiqué par de la morphine sous-cutanée, les sujets sont narcosés par un

mélange de dialuréthane et pentobarbital. La clonidine est injectée par voie veineuse à la dose de 10 µg/kg.

Dans de telles conditions, la fréquence cardiaque s'abaisse de 83 ± 21 à 67 ± 12 systoles minute, le débit de $2,42 \pm 0,42$ à $1,58 \pm 0,28$ litre minute, le volume de l'ondée systolique de 29 ± 5 à 24 ± 5 ml. Le travail du ventricule gauche passe de $4,31 \pm 0,57$ à $2,16 \pm 0,37$ kg/m/mn et celui du ventricule droit de $0,40 \pm 0,08$ à $0,18 \pm 0,05$. Toutes ces diminutions sont statistiquement significatives.

L'auteur examine l'influence que peuvent avoir l'atropine 0,06 mg/kg et l'éphédrine 0,5 mg/kg sur les effets du Catapressan et cela sur quatre chiens. Chez un animal, la fréquence de départ était de 88 systoles minute, le débit cardiaque de 3 litres. Ces valeurs, après atropine, ont passé respectivement à 180 et 3,5 et, après clonidine, à 175 et 1,7.

Chez un autre sujet la fréquence était initialement de 60 systoles minute, le débit cardiaque de 1,9 litre. Sous Catapressan, les chiffres se sont abaissés à 30 et 0,25 pour remonter à 190 et 2,4 peu après l'intervention de l'alkaloïde de la belladone.

L'auteur est donc en droit de souligner qu'un pré-traitement par l'atropine inhibe la bradycardie sans toutefois empêcher ni la réduction du débit cardiaque, ni l'abaissement tensionnel que, cependant, l'éphédrine ramène à la normale.

Notons incidemment que Maxwell remarque un léger abaissement du débit coronaire sous ST 155 contrairement d'ailleurs à Nayler et coll. 1966, qui, au moyen de la technique classique du « by-pass » cœur-poumon, avaient observé un accroissement de la circulation de nutrition du myocarde.

Maxwell conclue que les effets du Catapressan sur l'hémodynamique systémique et coronarienne n'est pas sans analogie avec ce que l'on note en utilisant la protovératrine.

Robson, Kaplan et Suzanne Laforce (1969) publient un article dont le titre est très voisin de celui du présent travail puisqu'ils l'intitulent « An investigation into the bradycardic effects of ST 155 [2 (2,6 dichlorophénylamino) 2 imidazole] in the anesthetized dog ».

L'anesthésie consiste soit en 300 mg/kg I.V. de barbital sodique, complétés au besoin au cours de l'expérience par du pentobarbital; soit en morphine 1 mg/kg I.V. complété trente minutes plus tard par 80 à 100 mg/kg de chloralose.

Robson et coll. commencent par rappeler les recherches effectuées précédemment avec Kaplan (1968-1969) au cours desquelles 20 $\mu\text{g/kg}$ de ST 155 provoquaient une bradycardie marquée chez des chiens anesthésiés au pentobarbital et chez lesquels l'innervation orthosympathique avait été, au préalable, bloquée. Cette bradycardie est supprimée par la vagotomie ou par l'atropine ou encore par dénervation des zones barosensibles. Il avait été conclu que le ralentissement cardiaque trouvait vraisemblablement son origine dans un réflexe cardiomodérateur provoqué par l'effet sympathomimétique direct que réalise le Catapressan.

En fait, l'expérimentation complémentaire de Robson, Kaplan et S. Laforce montre que le phénomène est un peu plus complexe. Elle se déroule selon cinq conditions successives dont les premières sont effectuées sous barbiturique.

1) Après action d'un β bloquant adrénergique (pronéthanolol), le Catapressan à 7 $\mu\text{g/kg}$ n'a pas d'effet bradycardisant. La tachycardie induite par stimulation des voies cardio-accéléatrices, l'adrénaline ou la noradrénaline, a disparu alors que les effets tensionnels de ces catécholamines persistent. Après influence d'un α bloquant adrénergique (phénoxybenzamine) 20 $\mu\text{g/kg}$ de Catapressan sont toujours suivis d'une bradycardie alors que la cardiomodération réflexe à l'adrénaline et à la noradrénaline n'existait plus du fait peut-être d'une action vasoconstrictrice diminuée. Après Catapressan, la noradrénaline ralentit de nouveau la fréquence bien que l'élévation tensionnelle reste encore modérée. Une nouvelle dose de ST 155 entraîne une bradycardie qu'interrompent 5 mg/kg d'un ganglioplégique, le pentolinium. Une dernière injection de ST 155 dans ces conditions n'est plus suivie que d'une discrète réduction de fréquence.

2) Après action de 3 mg/kg de guanéthidine, alors que les effets des nerfs cardio-accélérateurs ont été abolis et que persistent les influences tachycardisantes et hypertensives de la noradrénaline, 10 $\mu\text{g/kg}$ de ST 155 entraînent une augmentation de la pression artérielle et une légère bradycardie. A la suite de quoi le cœur répond à une nouvelle dose de noradrénaline par une bradycardie réflexe. L'intervention de phénoxybenzamine restaure à la noradrénaline son effet tachycardisant, son action hypertensive ayant été bloquée. Dans ces nouvelles conditions, une nouvelle dose de 10 $\mu\text{g/kg}$ de ST 155 n'est plus suivie ni de ralentissement cardiaque, ni d'inversion de réponse du cœur à la noradrénaline. Une plus forte dose de ST 155 entraîne une bradycardie importante

sans provoquer une plus grande élévation pressive. La noradrénaline ralentit de nouveau le rythme cardiaque. L'atropine supprime tout ralentissement du rythme.

3) Les auteurs traitent les chiens par le pronétholol puis envisagent les effets de petites doses répétées de ST 155 (5 µg/kg) sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle d'une part et, d'autre part, sur la réactivité de ces deux paramètres à la noradrénaline et à l'angiotensine. La première dose de clonidine augmente la pression, n'influence ni le rythme, ni les actions de la noradrénaline ou de l'angiotensine. La deuxième dose crée une hypertension comparable à la première mais est suivie d'une bradycardie. Cette dernière est observée ainsi après l'injection des deux agents vasoconstricteurs. Ultérieurement, lors des administrations suivantes, on remarque une accentuation progressive de la cardiomodération induite par le Catapressan, la noradrénaline et l'angiotensine sans changement notable des effets tensionnels de ces substances vasoconstrictrices.

Dans des conditions peu différentes, le même protocole a été repris. Toutefois, les animaux n'ont pas été prétraités par le pronétholol et l'angiotensine a été remplacée par l'isoprotérénol. L'effet bradycardisant du ST 155 est toujours net lors des six injections successives de 5 µg/kg. Il se réduit un peu au cours de la deuxième administration mais il faut noter que les valeurs témoins s'abaissent elles aussi de façon très sensible puisque l'on passe de 170 environ comme fréquence témoin moyenne à 110 approximativement lors de la dernière injection. La noradrénaline provoque l'effet biphasique classique : tachycardie initiale suivie d'une bradycardie. L'accélération du rythme augmente avec les premières doses pour se réduire ensuite. A partir de 15 µg/kg la bradycardie s'accroît manifestement. La tachycardie induite par l'isoprotérénol augmente graduellement et uniformément.

La bradycardie est entièrement abolie par l'atropine, la bivagotomie ou l'influence du ganglioplégique qu'est le pentolinium.

4) Le quatrième volet de l'intéressant travail de Robson et coll. apparaît plus discutable. Les auteurs examinent d'éventuelles modifications des réponses au ST 155 suivant des changements dans l'activité des zones barosensibles. Ils se servent pour cela soit de substances pharmacodynamiques : pronétholol, phénoxybenzamine et association des deux, soit de dénervation des sinus carotidiens. Ils semblent ignorer l'existence de zones barosensibles aortiques.

5) Enfin, dans une dernière partie, les expérimentateurs de l'Institut de Recherches de Warner Lambert reprennent certains des essais précédemment réalisés mais en utilisant des animaux non plus narcosés avec des barbituriques mais chloralosés après prémédication à la morphine. Ils savent que dans de telles conditions la fréquence cardiaque est plus basse que dans les expériences précédentes. En effet, les chiffres moyens donnés ne sont plus que de $79 \pm 6,6$ systoles par minute. Après injection intraveineuse de $3 \mu\text{g/kg}$ de ST 155, cette valeur s'abaisse à $40 \pm 4,4$. La bradycardie ainsi constatée est indépendante de l'innervation orthosympathique puisqu'elle n'est pas modifiée ni par la guanéthidine, ni par le propranolol. Il faut souligner au passage que le propranolol, dans des essais ainsi conduits, ne modifie pas le rythme, 80 ± 8 , et entraîne une hypotension durable. La vagotomie bilatérale faite lors de la bradycardie provoquée par le ST 155 accélère le cœur à 133 ± 19 systoles.

Dans cette série d'expériences, les effets cardiaques de la noradrénaline vont nettement dans le sens de la bradycardie. Dix-huit minutes après $20 \mu\text{g/kg}$ de ST 155, le ralentissement cardiaque s'exagère encore alors que la réponse pressive est inchangée.

L'exposé détaillé de la démarche intellectuelle suivie par Robson et coll. permet de comprendre les conclusions formulées par ces auteurs. Pour eux, la bradycardie que provoque le ST 155 relève d'un double mécanisme : une disparition des effets du système orthosympathique lorsque les conditions expérimentales l'ont mis en jeu et une exagération du tonus cardiomodérateur, ce dernier phénomène étant dû à une sensibilisation des zones réflexes barosensibles qui sont, on le sait, bien le point de départ de ce tonus cardiomodérateur.

Par conséquent, rien ne permet, dans ces résultats, de soutenir d'une façon quelconque les affirmations de Bentley et Li (1968), de Nayler et coll. (1968) selon lesquels le ST 155 a une action sur le pacemaker lui-même.

Toutefois, la même équipe de recherches devait estimer que c'était là un point qui méritait d'être précisé puisque, la même année, on trouve dans *European Journal of Pharmacology*, sous la signature de Kaplan, La Sala, Simon et Robson, une recherche complémentaire réalisée encore chez le chien. Sous narcose barbiturique, la pression aortique et la fréquence cardiaque ont été enregistrées. L'oreillette gau-

che a été extériorisée après mise en route d'une respiration artificielle et ouverture du thorax. Chez certains sujets, une sympathectomie pharmacologique fut effectuée par un prétraitement dix-huit heures avant au moyen de guanéthidine. Chez d'autres, l'influence parasympathique a été éliminée par application locale de tétraéthylammonium sur la région du nœud de Keith et Flack. Enfin, des cœurs isolés et perfusés artificiellement par une technique inspirée de celle de Langerdorff ont également servi de réactifs.

Ces expériences ont permis de noter que chez les chiens dont l'innervation cardiaque extrinsèque avait été éliminée par l'association de guanéthidine ou de propranolol d'une part et d'application locale de tétraéthylammonium d'autre part, le ST 155 introduit par voie veineuse n'influencait plus le rythme cardiaque. Par ailleurs, l'application locale de ST 155 au niveau de l'oreillette droite directement sur le nœud de Keith et Flack s'avérait inefficace. Enfin, l'introduction du ST 155 dans le liquide de perfusion à des doses allant de 1 à 300 μ g ne modifie pas le comportement du cœur isolé de chien, ce qui n'aurait certainement pas été le cas si une action directe avait existé.

Encore en 1969, Nayler, Price, Stone et Lowe reviennent dans *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* sur l'éventualité d'une action directe du catapressan sur l'automatisme et la force de contraction cardiaque. Dans ce travail, ils utilisent des oreillettes de lapin, cobaye et chien maintenus en survie dans du liquide de tyrode. Sont envisagées la fréquence spontanée et la tension isométrique développée. Des cœurs de rats et de lapins servent à monter des préparations de Langerdorff. Des essais sont repris sur des chiens endormis au thiopenthal 20 mg/kg I.V. Certains de ces animaux ont subi une bistellectomie et une bivagotomie. Une influence inotrope éventuelle est précisée sur des muscles auriculaires et papillaires d'homme et de chien. Enfin, trois chiens ayant subi, deux heures auparavant, une transplantation cardiaque ont été employés.

De ces recherches, les auteurs tirent la conclusion que la clonidine n'a pas d'influence significative sur la fréquence d'oreillettes isolées, de cœurs perfusés ou récemment greffés. Ils admettent toutefois que l'influence bradycardisante du ST 155 est fortement modifiée par la bistellectomie et par la bivagotomie, sans cependant disparaître. Pour eux, ce fait s'interprète par une dénervation cardiaque incomplète dans de telles conditions opératoires. D'autant plus que 1 mg/kg

de ST 155 ne produit aucun effet chez les chiens dont le cœur a été transplanté. Nayler et collaborateurs sont donc favorables à l'hypothèse d'une influence du catapressan s'exerçant sur les voies cardioaccéléatrices. Par ailleurs, ils expliquent la réduction du débit cardiaque observée par tous les auteurs, par une veinodilatation systémique. Un effet direct sur la contractibilité musculaire n'apparaît qu'à très fortes doses puisque 70 $\mu\text{g/litre}$ de solution de tyrode ne modifie la contraction isométrique du muscle papillaire humain que de 4 %. Il faut atteindre 10 mg/litre pour atteindre 38 %. Les résultats sont à peu près les mêmes lorsque les fragments musculaires sont prélevés chez le chien.

On en arrive aux travaux publiés en 1970 sur le même sujet de l'action de la clonidine sur le rythme cardiaque et tout d'abord, au plus complet d'entre eux, celui de l'Institut Merck pour la recherche thérapeutique signé de Scriabine, Stavorski, Wenger, Torchiana et Stone. L'animal d'expérience reste le chien, narcosé ici par 50 à 60 mg de vinbarbital de sodium.

La clonidine, donnée par voie veineuse à la dose de 10 $\mu\text{g/kg}$, fait passer la fréquence cardiaque moyenne chez quatre chiens d'un peu plus de 150 à 100 systoles minute. Une nouvelle injection de 30 $\mu\text{g/kg}$ de ST 155 exagère encore ce phénomène et le rythme se retrouve alors au niveau de 75. Si les animaux ont été prétraités par de l'atropine, la fréquence cardiaque qui est de l'ordre de 200 systoles par minute perdra plus de 50 systoles par unité de temps aussitôt après 10 $\mu\text{g/kg}$ de clonidine. Mais, ici, contrairement à ce qui se passait précédemment, une injection complémentaire de 30 $\mu\text{g/kg}$ n'est suivie d'aucun effet.

Chez le chien bivagotomisé, des injections successives de 1, 3, 10 et 30 $\mu\text{g/kg}$ ont été réalisées. Seules les deux premières sont suivies d'un effet. Les doses plus fortes n'ont aucune action. Il en est de même chez les sujets dont le sinus carotidien a été, au préalable, dénervé, que cette intervention ait été complétée ou non par une double vagotomie.

Les chercheurs de Merck sectionnent la moelle en C₂ ce qui provoque une tachycardie qui s'atténue progressivement en une heure environ. Sans chercher à préciser le mécanisme de cette cardio-accélération, ils injectent 10 $\mu\text{g/kg}$ de clonidine et notent, là encore, un abaissement immédiat d'une cinquantaine de systoles sans obtenir davantage par une nouvelle injection de 30 μg .

Sur de nouveaux sujets ainsi préparés, la fréquence étant stabilisée à 150, des perfusions d'isoprotérénol sont réalisées soit à 0,25 $\mu\text{g/kg/mn}$, soit à 1 $\mu\text{g/kg/mn}$. Dans le premier cas la clonidine à 10 $\mu\text{g/kg}$ donne une bradycardie statistiquement significative mais non dans le deuxième cas.

Les mêmes auteurs utilisent les actions gangliostimulantes du Mc NA-343 qui est le 4-(m-chlorophénylcarbamoyle oxy) 2-butyl-1-yl triméthylammonium chloride. Cette substance entraîne une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Or, la clonidine, à 10 $\mu\text{g/kg}$, en réduit les effets presseurs et tachycardisants, que ce soit chez le chien anesthésié ou celui dont la moelle cervicale a été sectionnée. Il existe une excellente corrélation dose réponse pour 1, 3, 10 μg de clonidine d'une part et 25, 50, 100 et 200 de Mc A 343 d'autre part. Cela est d'ailleurs, selon ces auteurs, confirmé par l'excitation électrique des fibres postganglionnaires des nerfs cardio-accélérateurs droits. Les caractères des stimuli ont été de 10 v, 5 ms. Les fréquences ont été, selon les cas, de 1,58 ; 5 et 15,8 cycles/seconde. Le rythme cardiaque a été porté à 147 pour les sujets témoins, soit un accroissement de 81 ± 6 par rapport au niveau de base. Pour des stimuli de 1,58/seconde la clonidine, aux doses de 3, 10 et 30 μg , a ramené la tachycardie respectivement à 58 ± 3 , 23 ± 4 et 10 ± 4 . Lors, la fréquence de stimulation a été portée à 5/seconde, les mêmes doses de ST 155 ont été moins efficaces puisque la fréquence s'est élevée respectivement à 128, 115 et 106 au lieu des 146 systoles. Par contre, lorsque le caractère de l'excitation était de 15,8/cycle/seconde, la clonidine n'avait plus d'effet significatif.

Ces résultats tendraient à laisser entendre que l'influence β bloquante adrénergique, si elle existe, ne s'exerce que très modérément.

Enfin, comme l'avaient déjà fait Kaplan et ses collaborateurs, les chercheurs de Merck ont envisagé les effets directs de la clonidine sur l'automatisme cardiaque. Des perfusions du produit dans l'artère du nœud de Keith et Flack de l'ordre de 0,1 à 0,4 μg provoquent des bradycardies notables d'une trentaine de systoles se prolongeant plus de quarante minutes. Par contre, sur le cœur isolé et perfusé de chien, 2 à 50 μg de clonidine n'ont pas d'effet, 200 à 250 μg n'ont qu'une influence occasionnelle, faible et transitoire.

Ces résultats incitent Scriabine et coll. à admettre que les effets de la clonidine s'expliquent tout à la fois par une réduction du tonus sympathique au niveau de la périphérie,

par une influence vagomimétique, par action directe sur le pacemaker. Toutefois, le lieu et la nature de l'impact périphérique est à préciser puisqu'un antagonisme compétitif au niveau des récepteurs β adrénergiques ne saurait être retenu.

Nayler, en collaboration avec Stone, reviennent en 1970 sur l'influence respective de l'inhibition orthosympathique et la mise en jeu intensifiée du système parasympathique dans la bradycardie que réalise la clonidine. Ils utilisent des chiens prémédiqués avec 2 mg/kg de morphine puis, une heure après, anesthésiés au pentobarbital à la petite dose de 3 mg/kg. Une préparation cœur-poumon est ensuite effectuée. Le sang est prélevé dans les veines caves, le sang veineux coronaire dans le ventricule droit. Il s'écoule ensuite dans un oxygénateur. Une perfusion est réalisée dans le tronc commun de la carotide droite de telle façon qu'une pression de 100 ± 10 mmHg soit maintenue au départ. Pour jouer sur la sensibilité carotidienne, la pression est abaissée jusqu'à 50 mmHg ou encore augmentée par paliers de 10 mmHg jusqu'à 140 mmHg. Durant chaque essai, des échantillons de sang veineux et artériel sont prélevés pour le dosage de la pO_2 , de la pCO_2 et du pH. Enfin, les essais terminés, des biopsies du muscle ventriculaire gauche sont faites pour le dosage de l'A.T.P., de la créatine phosphate et des catécholamines afin de juger de l'intégrité des fonctions cardiaques après la préparation.

Dans un premiers temps, des variations de pression de perfusion dans la carotide sont effectuées en progressant de 50 mmHg à 150 mmHg. L'abaissement de fréquence est peu important puisque l'on passe de 121 ± 2 systoles minute à $114 \pm 2,3$. Il est toutefois significatif. Si l'on injecte 20 μ g/kg de ST155 et que l'on recommence les mêmes épreuves, la fréquence diminue alors de 104 ± 2 pour une pression de 50 mmHg à 21 ± 2 lorsque la pression est ramenée à 150 mmHg.

Chez des animaux dont le cœur a été dénervé par section bilatérale du tronc vago-sympathique et ablation des ganglions stellaires, l'injection de 20 μ g/kg entraîne une modification de la fréquence de base qui passe de $130 \pm 2,3$ à $112 \pm 2,6$. Cet abaissement mesuré sur cinq chiens est statistiquement significatif. Mais, dans ces nouvelles conditions, les changements dans la pression de perfusion ne sont plus suivis d'aucune modification de fréquence.

Chez des sujets traités par 20 μ g/kg de clonidine, et peu

après par 0,300 mg/kg d'atropine, les manœuvres barosensibles ne sont plus efficaces et la fréquence cardiaque demeure stable à toutes les pressions.

Si l'atropine est injectée avant la clonidine, l'intervention de celle-ci fait passer la fréquence de 136 ± 3 systoles à 124 ± 4 .

L'association d'atropine (0,3 µg/kg) et de propranolol (0,5 mg/kg) abaisse le rythme de $124,5 \pm 2,5$ à 102 ± 4 systoles par minute, mais abolit là aussi toute modification réflexe.

Le propranolol diminue la fréquence initiale. La courbe d'abaissement du rythme lors de l'accroissement de la pression artérielle se situe à un niveau inférieur mais est parallèle à celle obtenue dans des conditions témoins. L'adjonction de ST 155 réduit encore les chiffres initiaux mais surtout augmente très nettement la sensibilité des zones barosensibles à l'abaissement tensionnel.

Enfin, dans le troisième numéro du très récent journal de Pharmacology, organe de l'association des pharmacologistes, Schmitt et Simone Fenard étudient l'influence de l'atropine des ganglioplégiques et de la bivagotomie sur les effets hémodynamiques de la clonidine. Ils concluent que l'atropine, l'hexaméthonium et la mécamylamine injectés après la clonidine abolissent la bradycardie, élèvent le débit cardiaque et la pression artérielle. Dans le cas de l'alkaloïde de la belladone, la résistance périphérique ne varie pas, l'augmentation de la pression artérielle résulte essentiellement de la correction de l'abaissement du débit cardiaque lui-même consécutif à la bradycardie. Il faut noter, bien que cela s'écarte du propos de ce travail, que ganglioplégiques et bivagotomie élèvent la résistance périphérique totale.

Voilà donc rapidement analysé les principales publications réalisées sur les effets cardiaques de la clonidine. Ce n'est qu'après avoir exposé les résultats acquis à l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat que nous discuterons l'ensemble des faits apportés par les uns et les autres.

EFFETS CARDIAQUES DE LA CLONIDINE CHEZ LE CHIEN NARCOSÉ RÉSULTATS PERSONNELS

Les essais pharmacodynamiques dont les résultats vont maintenant être relatés, ont été menés, soit chez le chien narcosé, soit chez le chien éveillé et laissé en situation libre. Il est bien évident que la deuxième alternative est beaucoup plus satisfaisante que la première. Toutefois elle ne permet pas toujours, quoique les progrès techniques aillent très vite en ce domaine, des analyses très fines de tel ou tel point d'impact possible de l'agent médicamenteux.

Certes, les paramètres qui ont été enregistrés chez le chien narcosé auraient, pour la plupart d'entre eux, pu l'être chez l'animal muni de capteurs implantés de façon chronique : pression artérielle, amplitude de contractions ventriculaires, fréquence cardiaque, morphologie de l'électrocardiogramme. Cependant, étant donné le but poursuivi, de telles préparations auraient été trop longues et trop coûteuses. Elles n'auraient pas, par ailleurs, permis d'explorer la fonction dromotrope selon une technique particulièrement sensible mise au point à l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat.

En effet, chez le chien narcosé, on s'est proposé de rechercher l'influence possible de doses croissantes de clonidine quittant très largement le domaine de la pharmacodynamie pour entrer dans celui de la toxicologie. Ces essais se sont déroulés sur des animaux dont l'innervation était demeurée intacte, ou des sujets atropinés par conséquent à innervation cardiomodératrice exclue, enfin sur des chiens dont le cœur avait été préalablement dénervé. Une éventuelle action de la clonidine sur les modifications cardiaques engendrées par l'excitation des voies cardioaccélévatrices a enfin été envisagée.

1. — METHODES D'ÉTUDE.

Sans tenir compte des variantes qui viennent d'être esquissées, le protocole expérimental a toujours été le même. Le chien est endormi au moyen d'une solution de chloralose de 8 ‰ à raison de 10 ml/kg injectée par l'intermédiaire d'un cathéter introduit dans la veine saphène externe. Une canule trachéale est mise en place rendant possible l'installation d'une respiration artificiellement entretenue par une pompe Palmer. Le bistouri électrique permet l'ouverture du thorax à droite. La cinquième côte est enlevée, les poumons écartés, le cœur apparaît dans son sac péricardique qui est incisé parallèlement au nerf phrénique. Une jauge de contrainte est cousue sur la base du ventricule droit, perpendiculairement au sillon auriculo-ventriculaire. Deux fins hameçons sont fichés dans la paroi antérieure de l'oreillette droite à un centimètre environ de distance l'un de l'autre, soudés chacun à un fil de cuivre souple, ils sont reliés à un neurostimulateur Hugo Sachs. Est ainsi réalisé un pacemaker artificiel. Le thorax est alors refermé sans toutefois chercher à rétablir le vide pleural, ni par conséquent à interrompre l'assistance respiratoire. Enfin, la pression artérielle est captée au niveau d'une carotide primitive et un électrocardiogramme enregistré dans les deux dérivations périphériques DI et DII.

L'ensemble de ces paramètres vient s'enregistrer sur les pistes d'un dynographe Beckman. Sur le tracé on trouve par conséquent successivement de haut en bas : le temps, le témoin de la stimulation auriculaire lorsqu'elle est réalisée, les deux électrocardiogrammes, le mécanogramme ventriculaire et la pression artérielle. L'expérience étant ainsi disposée et après enregistrement d'un tracé témoin, on entraîne les oreillettes à des fréquences de plus en plus élevées par paliers successifs afin de rechercher « la fréquence ventriculaire maxima ». On appelle ainsi le niveau d'entraînement le plus élevé auquel les ventricules sont capables de répondre coup pour coup aux stimuli portés sur l'étagé auriculaire. Ce seuil dépassé, apparaissent des périodes de Lucciani-Wenckebach très lisibles sur l'électrocardiogramme, mais donnant lieu également au phénomène de potentialisation post-extrasystolique. Ce dernier se traduit par une amplitude plus marquée du ventriculogramme mécanique et par une oscillation de plus grande importance de la pression artérielle. Dès son apparition régulière, et en pratique, dès qu'il s'est manifesté à trois reprises successives, l'entraînement

auriculaire est arrêté. Après un temps de repos, une nouvelle fois la même stimulation auriculaire est recommencée. Lorsque les valeurs témoins sont suffisantes, pour juger d'une reproductibilité, le produit à étudier est injecté par voie veineuse et les mêmes essais sont réitérés.

2. — NOTION SUR « LA FRÉQUENCE VENTRICULAIRE MAXIMA ».

Cette notion de fréquence ventriculaire maxima est due aux recherches de P. Arnould, de P. Duchêne-Marullaz et de leurs collaborateurs. Elle permet de quantifier les possibilités maxima de perméabilité des voies de conduction auriculo-ventriculaire et singulièrement de la région du nœud de Tawara.

Chez le chien placé dans les conditions qui viennent d'être énoncées, la fréquence maxima ventriculaire est de l'ordre de 320 systoles par minute. Ce chiffre traduit une double influence opposée du système nerveux extrinsèque sur les voies de conduction. En effet, si l'on élimine le frein exercé par le système parasympathique au moyen d'un vagolytique comme l'atropine, la fréquence ventriculaire maxima est portée à 370 systoles en moyenne. Cette valeur peut être considérée comme constituant habituellement un plafond. Ni l'excitation des voies cardioaccélératrices, ni des perfusions d'adrénaline ou d'isoprénaline ne sont capables d'accroître ces performances. Par contre, l'interruption des voies cardioaccélératrices de façon bilatérale, ramène le chiffre à environ 260 systoles par minute. Les deux formations thoraciques droite et gauche, ont chacun une part égale dans la facilitation réalisée par le système orthosympathique. La stellectomie, qu'elle soit à droite ou à gauche, abaisse la fréquence ventriculaire maxima à mi-chemin entre le chiffre relevé sous atropine et celui noté après bistellectomie.

Il faut certes souligner que la valeur de 320 systoles par minute précédemment donnée comme traduisant le niveau le plus élevé des possibilités de perméabilité des voies de conduction dans des conditions de repos, résulte vraisemblablement d'une surestimation. Il est toujours nécessaire en physiologie comme en pharmacodynamie de tenir compte des conditions expérimentales. Or, on ne doit pas perdre de vue que l'on utilise ici des animaux narcosés, mais surtout ayant subi une préparation thoracique ce qui entraîne indiscutablement une certaine levée du frein vagal. Une telle levée n'est pas complète bien sûr puisque l'atropine est susceptible

d'élever les possibilités des ventricules, de suivre les oreillettes. Elle est toutefois bien réelle. Il suffit pour s'en rendre compte, de comparer tout simplement le chiffre de la fréquence cardiaque du chien laissé libre et celle de l'animal placé dans les conditions qui lui sont faites par l'expérimentateur. De 70 en moyenne dans ce premier cas avec possibilité de valeurs plus basses allant jusqu'à 40 systoles/minute, lors de la somnolence ou du sommeil, la fréquence est bien souvent de 140 lorsqu'une préparation chirurgicale a été effectuée. Cette différence n'est pas le fait du chloralose lui-même très généralement utilisé comme narcotique à l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat, mais bien de l'agression expérimentale.

Quoi qu'il en soit, la fréquence ventriculaire maxima apparaît comme un moyen particulièrement sensible d'explorer la conduction auriculo-ventriculaire. La durée séparant le début de l'activation auriculaire du début de l'activation ventriculaire, l'espace P.R. souvent interrogé, s'est révélé en plus de six ans d'expériences ne se modifier que tardivement par rapport à la valeur de la fréquence ventriculaire maxima. Cependant, pour qui un retard à la conduction au niveau de la région de Tawara apparaîtrait comme une notion théorique, une interrogation pourrait persister. La fréquence ventriculaire maxima n'est-elle pas tout simplement le témoignage de la période réfractaire de l'oreillette ? Ne se trouve-t-on pas en effet devant des chiffres, surtout après suppression de l'influence cardiomodératrice, déjà très supérieurs à la fréquence sinusale maxima qui n'excède jamais chez le chien la valeur de 310 systoles/minute ?

En fait, les possibilités d'entraînement que donne la période réfractaire auriculaire sont beaucoup plus élevées que le permet la période réfractaire de la jonction auriculo-ventriculaire. Plus de cinquante expériences ont été réalisées à ce jour par P. Duchêne-Marullaz, J. Lavarenne, P. Lapalus, A. Combre, M. Condat et C. Campagne sur le chien chez lequel un pincement du faisceau de His a créé un bloc auriculo-ventriculaire. Dans ces conditions, l'excitation auriculaire n'est plus suivie, bien entendu, de réponse ventriculaire. De plus, le rythme idioventriculaire, du fait de sa lenteur, permet une bonne observation des manifestations électriques au niveau des oreillettes. La fréquence auriculaire maxima, celle à laquelle les oreillettes peuvent suivre très exactement les stimuli d'entraînement, dépasse le plus souvent les cinq cents systoles/minute, c'est-à-dire de plus de cent la fréquence auriculo-ventriculaire maxima.

Les généralités exposées, il importe de relater les résultats expérimentaux acquis avec la clonidine successivement lorsque l'innervation extrinsèque a été respectée, après élimination de l'innervation cardiomodératrice par de l'atropine, lorsque les voies cardioaccélévatrices sont artificiellement stimulées, et enfin, sur le cœur totalement dénervé.

3. — INFLUENCE DE LA CLONIDINE LORSQUE L'INNERVATION EXTRINSÈQUE EST RESPECTÉE.

Peu d'expériences ont été réalisées dans de telles conditions. En effet, la clonidine entraîne dans ces circonstances une hypertonie vagale importante se traduisant par une bradycardie qui, au cours de trois essais, a abaissé la fréquence à 40, 38, 42 systoles par minute. La stimulation de l'oreillette droite n'a pas permis de modifier la fréquence ventriculaire, Il n'existait pas de bloc auriculo-ventriculaire, quoique le P.R. s'était allongé notablement, mais la perméabilité des voies de conduction ne permettait plus à des fréquences plus élevées que celles provenant du pace-maker physiologique de franchir la région tawarienne. L'injection d'atropine a alors toujours accéléré la fréquence cardiaque, élevé au-dessus des valeurs témoins la fréquence auriculo-ventriculaire maxima et aussi dans un premier temps, tout au moins augmenté la pression artérielle.

4. — INFLUENCE DE LA CLONIDINE APRÈS ATROPINE.

Nous ne disposons pas non plus de documents suffisants concernant l'influence de la clonidine lorsque après injection d'atropine, le tonus adrénergique a été démasqué et a porté à une valeur élevée, la fréquence sinusale, à un plafond, la fréquence auriculo-ventriculaire. En effet, une seule dose de 100 μ g/kg de clonidine a été injectée dans ces conditions. Elle est très élevée par rapport à ce que l'on utilise en thérapeutique humaine. Les résultats sont suffisamment homogènes pour que l'on puisse en faire état. Ils offrent un intérêt qui incite à les compléter. En effet, sous l'influence de 100 μ g/kg de clonidine, la pression artérielle comprise, chez les différents sujets entre 12 et 16 cmHg s'élève entre 21 et 23 cmHg pour s'abaisser de nouveau progressivement, sans retrouver, une demi-heure après, la valeur initiale. La fréquence cardiaque augmente elle aussi de façon marquée. Mais elle redescend de nouveau progressivement pour atteindre de dix à trente minutes après, selon les cas, un niveau

sensiblement plus bas que celui relevé chez les témoins. On arrive alors aux chiffres de la fréquence sinusale autonome du chien, celle observée lorsque toute innervation extrinsèque a été éliminée, c'est-à-dire entre 160 et 170 systoles par minute. Or, chose curieuse, la fréquence ventriculaire maxima ne suit pas la même évolution en deux temps. D'emblée, à la première observation qui est faite, trois minutes après l'injection, la perméabilité des voies de conduction s'atténue progressivement pour se stabiliser aux environs de 250 systoles par minute, c'est-à-dire à peu près de 100 systoles plus bas que la valeur moyenne initiale. L'espace P.R. est, soit inchangé, soit augmenté, passant dans un cas de 8 centièmes de seconde à 11 centièmes. L'amplitude des contractions du ventricule droit diminue sensiblement aussitôt l'injection faite.

Ainsi donc, méritent d'être signalés, confirmés et approfondis certains faits. La clonidine serait capable chez le chien chloralosé et atropiné d'accélérer la fréquence cardiaque en même temps que la pression artérielle s'élève. Le produit serait-il susceptible d'agir sur les récepteurs adrénergiques β ? La force des contractions, comme la conduction auriculo-ventriculaire sont diminuées par 100 $\mu\text{g/kg}$ de clonidine. Ce fait s'explique assurément par la disparition de l'influence orthosympathique. La fonction dromotrope se réduit exactement dans les mêmes proportions que lors de l'interruption des voies cardioaccélératrices. Cela cadre bien avec ce que l'on sait du produit. Mais pourquoi existe-t-il dans un premier temps, une discordance entre les effets chronotrope et dromotrope alors qu'habituellement les deux fonctions, si elles peuvent être parfois inégalement affectées, le sont toujours dans le même sens? Ces points n'ont pas été évoqués dans la littérature. Ils sont soulevés à l'occasion des résultats que nous rapportons. Il sera intéressant d'y revenir ultérieurement.

5. — INFLUENCE DE LA CLONIDINE SUR LES EFFETS CHRONOTROPE ET DROMOTROPE DE L'EXCITATION DU STELLAIRE DROIT.

Sur une série de sept chiens, le ganglion stellaire gauche a été enlevé, le ganglion stellaire droit a été déconnecté de ses afférences avec la moelle cervicale et chargé sur des électrodes de stimulation. La plaie thoracique a été refermée. La stimulation a été réalisée à plusieurs reprises avec un courant de 3 V, 50 c/s. La clonidine a été injectée aux doses successives de 25 $\mu\text{g/kg}$, 50 $\mu\text{g/kg}$, 1 mg et 5 mg/kg.

Les résultats observés sont contenus dans les tableaux I et II.

TABLEAU I

Doses de clonidine	25 µg/kg	50 µg/kg	1 mg/kg	5 mg/kg	
Témoin	Stimula- tion stellaire	Stimula- tion stellaire	Stimula- tion stellaire	Stimula- tion stellaire	Stimula- tion stellaire
122	206	168	168	186	176
160	294	290	288		210
134	234	246	260	240	180
135	225	185	198	210	186
144	246	246	250	240	198
150	260	250	260	250	220
174	266	260	230	200	162
146 ± 7	247 ± 14	235 ± 16	236 ± 16	221 ± 10	190 ± 7

Influence de la clonidine sur les effets chronotropes de la stimulation du stellaire droit

TABLEAU II

Doses de clonidine	25 µg/kg	50 µg/kg	1 mg/kg	5 mg/kg	
Témoin	Stimula- tion stellaire	Stimula- tion stellaire	Stimula- tion stellaire	Stimula- tion stellaire	Stimula- tion stellaire
235	267	255	231	226	222
273	375	333	333		300
267	353	343	333	324	316
218	261	261	261	261	250
203	273	267	261	250	231
273	353	341	353	349	323
286	395	366	316	324	300
250 ± 12	325 ± 21	309 ± 17	298 ± 18	298 ± 20	277 ± 16

Influence de la clonidine sur les effets dromotropes de la stimulation du stellaire droit

Quelles que soient les doses administrées, la clonidine n'a jamais de façon statistiquement significative diminué, ni les effets chronotropes, ni l'influence dromotrope positive de la mise en jeu de l'innervation cardioaccélétratrice.

Certes, en ce qui concerne la fréquence spontanée, les performances s'abaissent. Mais si l'on traite les chiffres au test *t* de student et que l'on compare les résultats témoins à ceux acquis après clonidine, on obtient des valeurs de *t* qui sont respectivement de 0,306, 0,253 ; 1,140 ; 3,216, c'est-à-dire, pour cette dernière valeur, à la limite de la signification. D'ailleurs, dans certains cas, des quantités totales plus importantes de clonidine ont été injectées. Trois fois une quantité cumulative de 16 mg/kg a laissé encore de très nettes possibilités de cardioaccélération puisque de 114, 125 et 138 systoles minute on est passé respectivement à 138, 160 et 180 systoles. Certes, les tachycardies initiales étant de 225, 246 et 266, il s'agit donc bien alors d'un abaissement certain.

L'influence dromotrope positive de la stimulation du stellaire est nettement moins touchée que celle exercée sur la fonction chronotrope. La valeur du *t* dans les quatre colonnes est de 0,573 ; 0,976 ; 1,219 ; 1,799. Aux fortes doses de 16 mg/kg la fréquence ventriculaire maxima passe de 194 à 222, de 176 à 207 et de 267 à 340, alors que les performances témoins sous excitation étaient de 261, 273, 395.

On est donc tenté de formuler les conclusions suivantes : à la faible dose, mais représentant en fait une déjà forte posologie thérapeutique de 25 µg/kg, la clonidine ne modifie pas les effets de la mise en jeu du système orthosympathique. Pour une dose plus importante n'ayant plus de commune mesure avec l'usage chez le malade, ce produit est capable de réduire la tachycardie induite par la stimulation stellaire, sans modifier sensiblement la facilitation de la conduction auriculo-ventriculaire.

On pourrait s'étonner de n'avoir pas vu évoquer les autres effets de l'excitation du système adrénergique cardiaque notamment son influence inotrope. Mais il faut rappeler que, ici, le seul stellaire droit a été excité ; or cette formation est essentiellement chronotrope et dromotrope positive. Le stellaire gauche, lui, est surtout inotrope et dromotrope positif.

Concernant ce paragraphe, un dernier point mérite d'être évoqué. L'expérimentation a porté ici sur neuf chiens alors

que sept séries de résultats seulement figurent dans les tableaux. Deux chiens sont morts de fibrillation cardiaque après avoir reçu 25 μ g de clonidine et lors de l'excitation du ganglion stellaire. Un tel accident se rencontre parfois lors de telles stimulations. On ne saurait, bien entendu, dire si sa fréquence inhabituelle résulte d'un hasard expérimental.

6. — INFLUENCE DE LA CLONIDINE SUR LE CŒUR DÉNERVÉ.

Une possibilité d'action de la clonidine sur les centres d'automatisme cardiaque a été évoquée par certains auteurs. C'est un problème qui a été étudié en suivant les mêmes processus expérimentaux que ceux qui viennent d'être décrits. Les animaux étaient narcosés au moyen de chloralose. La dénervation cardiaque était assurée par ablation des premiers ganglions de la chaîne thoracique orthosympathique abordée par ouverture du thorax au niveau du deuxième espace intercostal de l'un et l'autre côté. L'injection d'atropine 0,2 mg/kg supprimait toute influence de l'innervation cardiomodératrice.

Figurent dans les tableaux III et IV, les résultats concernant les fonctions chronotrope et dromotrope. La fonction inotrope est restée d'une remarquable stabilité puisque le chiffre de 15 mm se retrouve constamment comme moyenne des amplitudes du ventricule droit. D'ailleurs, comme on le constate, il n'existe aucune modification significative ni de la fréquence spontanée, ni de la perméabilité des voies de conduction auriculoventriculaire. Le léger abaissement constaté doit être considéré en tenant compte d'une expérimentation se prolongeant toute une après-midi sur des animaux laissés en ventilation artificielle et chez lesquels la narcose doit être complétée au moins une fois au cours de l'essai.

Nous concluons donc à l'absence d'effet direct de la clonidine sur le cœur dans de telles conditions expérimentales.

7. — NOTIONS DE TOXICITÉ AIGUË.

Il n'était pas dans les intentions des expérimentateurs de rechercher la toxicité de la clonidine chez le chien. Toutefois, dans certains essais, l'influence éventuelle de fortes doses de produit a été envisagée. Il est donc intéressant d'apporter ici ces quelques faits. Si l'on excepte les deux animaux qui sont morts de fibrillation ventriculaire, lors de

l'excitation des voies cardioaccélératrices, trois sujets ont succombé peu après une injection de clonidine. L'un avait reçu une dose cumulative de 16 mg. Peu après la dernière injection de 10 mg/kg, le cœur s'est arrêté. Les deux autres sont morts d'une hypotension progressive pour une quantité totale de 17 et 26 mg/kg. Mais en fait, sept sujets ont reçu 16 mg/kg ou plus. Quatre ont été sacrifiés. On était arrivé à une dose totale de 16 mg/kg pour trois d'entre eux, et à 31 mg/kg pour le dernier. Les différents paramètres cardiaques n'étaient à ce moment que peu affectés. On peut rappeler la toxicité aiguë de la clonidine, telle qu'elle nous est fournie par la littérature. La D.L. 50 de la clonidine est de 30 mg/kg.

TABLEAU III

Influence de la clonidine sur la fréquence du cœur dénervé

Témoin	25 µg/kg	Témoin	50 µg/kg	Témoin	1 mg/kg	Témoin	5 mg/kg
122	120	116	114	114	110	120	110
160	156	168	155				
134	138	138	170	180	144	162	162
135	128	126	120	120	123	170	152
144	192	144	148	145	150	146	156
150	162	156	156	144	120	126	113
174	156	162	150	130	132	132	126
146 ± 7	150 ± 10	144 ± 7	144 ± 8	139 ± 4	130 ± 6	143 ± 8	138 ± 9

TABLEAU IV

Influence de la clonidine sur la fréquence ventriculaire maxima du cœur dénervé

Témoin	25 µg/kg	Témoin	50 µg/kg	Témoin	1 mg/kg	Témoin	5 mg/kg
235	231	231	214	214	214	207	200
273	267	279	267				
267	267	267	273	273	267	273	267
218	207	203	194	194	188	285	255
203	200	203	207	207	200	190	182
273	267	267	267	267	255	200	184
286	267	255	245	316	218	255	231
251 ± 12	244 ± 12	244 ± 12	238 ± 12	245 ± 19	234 ± 13	235 ± 17	220 ± 15

INFLUENCE DE LA CLONIDINE SUR LA FRÉQUENCE CARDIAQUE DU CHIEN NON NARCOSÉ

Il a été rappelé précédemment combien il importe de considérer avec une certaine prudence les résultats expérimentaux acquis, sur des préparations ou sur des animaux narcosés. Les narcotiques sont bien souvent susceptibles d'interférer par leur action propre avec les effets des substances à étudier. Les agressions que subissent les sujets peuvent parfois favoriser telle ou telle réaction. C'est certainement l'un des reproches que l'on peut formuler à l'encontre de la pharmacodynamie traditionnelle. Il faut garder présent à l'esprit cette objection. Elle n'est pas toujours valable, son importance est souvent réduite. Toutefois, le pharmacologue ne doit jamais la méconnaître, non plus d'ailleurs que les deux autres difficultés à transposer ses résultats à l'espèce humaine qui sont l'imperfection des modèles physiopathologiques reproduisant avec plus ou moins de bonheur la maladie à traiter, la correspondance imparfaite entre les équipements enzymatiques de l'homme et des animaux de laboratoire.

En ce qui concerne la fréquence cardiaque, il faut rappeler que le pentobarbital utilisé dans 95 % des recherches poursuivies sur le cœur dans les pays anglo-saxons, accélère très nettement le rythme. Le chloralose, quant à lui, n'a pas d'effet propre sur le cœur, mais il amplifie la réactivité de certains centres et les préparations réalisées avec ce narcotique présentent-elles aussi des tachycardies, qui pour n'atteindre pas l'ampleur de celles observées sous barbituriques, n'en sont pas moins réelles.

Certes, on admet en général que la fréquence cardiaque du chien au repos se situe entre 70 et 110 systoles par minute. Mais ces valeurs sont rarement rencontrées dans la

littérature. Empruntons à l'article de P. Duchêne-Marullaz, paru en 1969 dans *La Gazette Médicale de France*, les précisions suivantes : « Pour Gasser et Meek, la fréquence normale est en moyenne de 109 systoles par minute avec des valeurs extrêmes allant de 78 à 140. Samaan (1934) propose le chiffre de 90 battements minute avec des extrêmes très comparables aux précédents, puisque de 75 à 140. Mais Murphy observe des chiffres beaucoup plus bas. Il admet après des études réalisées sur 24 chiens entraînés à rester paisibles pendant 60 minutes, que la fréquence est de 50 à 56 par minute avec seulement 42 et 65 comme extrêmes. Les différentes valeurs ont été obtenues en se servant de ce signe extérieur de la révolution cardiaque qu'est le pouls fémoral.

« D'autres auteurs, et on le conçoit, préfèrent l'électrocardiographie. C'est ainsi que par cette technique Horwitz et coll. (1953), trouvent des chiffres plus élevés que ceux de Murphy. Pour eux, la moyenne de la fréquence chez 30 chiens adultes est de 121 systoles par minute avec des valeurs extrêmes allant de 72 à 162. Ces résultats sont très comparables à ceux que nous avons acquis en plus de vingt ans d'utilisation des méthodes classiques, c'est-à-dire le sujet fixé sur une table d'examen, des électrodes, généralement des aiguilles, placées sous la peau des membres. La plupart des animaux paraissent facilement accepter cette situation, remuant parfois la queue en signe d'apparente satisfaction, ce qui ne va pas perturber les tracés. Long et coll. (1958) ont utilisés pour leurs essais des chiens sans race dont le poids allait de 13 à 35 kg : 42 femelles et 28 mâles. Ces sujets ont été habitués à leurs chenils pendant deux semaines et installés d'une façon confortable. Toute distraction visuelle, affective ou auditive a été supprimée. L'électrocardiogramme est enregistré toutes les 30 minutes pendant une période totale de 120 minutes. Cinq observations sont faites pour chaque animal. Ces résultats portent donc sur 300 tracés. Au début de l'expérimentation, la fréquence moyenne était de 86 battements par minute et de 66 après les deux heures d'épreuve. Les chiffres extrêmes étaient initialement de 140 et de 60, et après 120 minutes, la valeur la plus élevée se situait à 110 systoles/minute et la fréquence la plus basse à 40.

« Les chiffres indiqués par Long et coll. sont donc assez comparables à ceux qu'avait proposés Murphy. Il est net

« que les animaux sur lesquels Horwitz et coll. avaient porté leur observation, étaient moins habitués et avaient fait l'objet de moins d'attention que ceux-là. »

En fait, le chien a une fréquence cardiaque particulièrement fluctuante. Au repos et dans une atmosphère chaude, le rythme est de l'ordre de 40. Il peut aussitôt passer à 150 si un stimulus extérieur vient l'exciter. On ne saurait donc se contenter d'un seul échantillon pour juger de l'action d'une substance pharmacodynamique. Depuis 1963, P. Duchêne-Marullaz et collaborateurs proposent l'utilisation de la télé-électrocardiographie. C'est une technique qui a été mise en œuvre au cours de ce travail.

1. — MÉTHODE D'ÉTUDE :

La méthode utilisée a consisté à fixer sur le dos du chien, au moyen d'un léger harnais en cuir souple, un petit émetteur transistorisé. Le récepteur, également transistorisé, peut recevoir l'émission à une distance de l'ordre de 300 mètres. Il s'agit, on le voit, d'un appareillage qui est sans originalité à l'heure actuelle.

Toutefois, l'intérêt du procédé est l'existence d'un programmeur permettant en l'occurrence l'enregistrement d'un électrocardiogramme de deux minutes, toutes les quinze minutes. Certes, si l'animal n'est pas habitué à la légère contrainte que lui impose le port du petit appareillage, les fréquences cardiaques sont initialement peu différentes de celles données par les autres méthodes. Mais, rapidement, les chiffres s'abaissent. A ce moment, le produit est administré par voie buccale dans de petites gélules. Une observation d'une heure et demie au minimum, c'est-à-dire l'inscription de six échantillons de fréquences, a, dans tous les cas, précédée l'administration. Les essais se poursuivent le plus souvent aussi longtemps que la fréquence initiale n'a pas été retrouvée. Cinq chiens au moins ont été utilisés par dose. Il s'agissait d'ailleurs d'animaux de race pure, des beagles, provenant de l'élevage du C.E.R.M.

Les essais ont été poursuivis dans trois conditions différentes, soit que les sujets aient reçu la clonidine sans aucun prétraitement, soit que le catapressan* ait été administré après atropine, c'est-à-dire chez des animaux dont l'innervation cardiomodératrice a été exclue, soit enfin que les chiens aient reçu à la fois atropine et propranolol, autrement dit, que toute influence nerveuse extrinsèque ait été supprimée.

2. — INFLUENCE DE LA CLONIDINE SUR LA FRÉQUENCE CARDIAQUE DU CHIEN NORMAL.

Le catapressan* a été administré per os aux doses de 25, 50, 100, 500 $\mu\text{g/kg}$, 1 et 5 mg/kg .

A 25 $\mu\text{g/kg}$, la clonidine n'a pas du tout modifié la fréquence cardiaque de chiens suivis pendant dix heures après l'administration du produit. Les valeurs relevées pendant cette observation sont bien celles que l'on a coutume de noter, c'est-à-dire en moyenne de l'ordre de 70 systoles par minute. La figure 1 en apporte l'illustration.

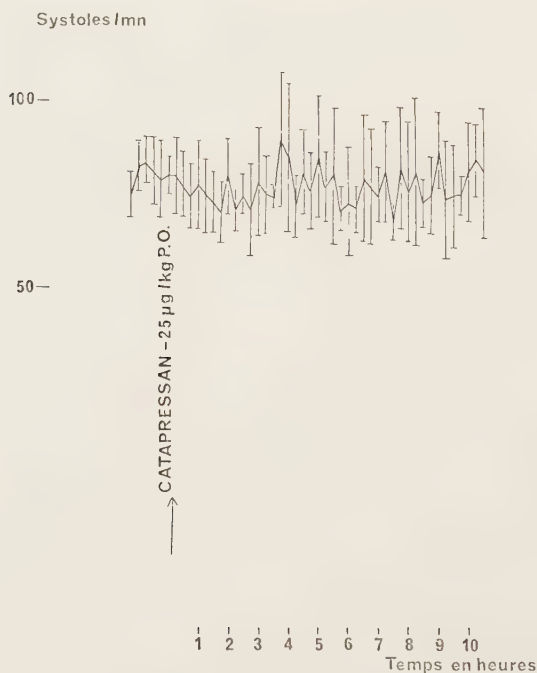


Figure 1

A 50 $\mu\text{g/kg}$, les effets ne sont pas plus marqués. On remarque au contraire des chiffres un peu plus importants que ceux que l'on a l'habitude de relever. Il faut cependant souligner que les fréquences témoins de ces cinq sujets étaient un peu plus rapides que celles de leurs congénères, la figure 2 permet de le remarquer.

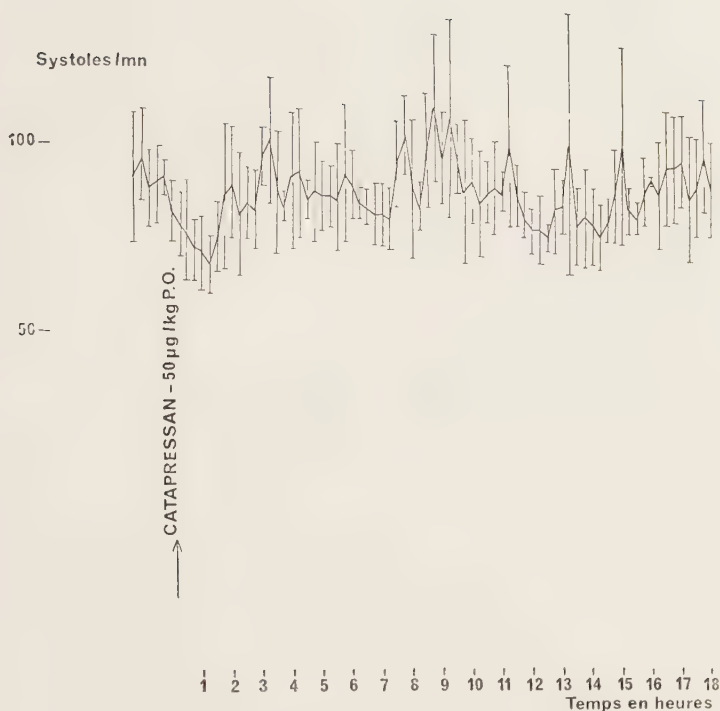


Figure 2

A 100 $\mu\text{g/kg}$, on observe une tendance à la bradycardie. Celle-ci demeure néanmoins modérée. Les valeurs les plus basses atteintes par les cinq chiens sont respectivement de 51, 52, 51, 45 et 48 systoles par minute. Il n'est pas rare d'atteindre de tels niveaux chez le chien sous télé-électrocardiographie. Toutefois, ce qui frappe est quand même la simultanéité de ces bradycardies, par rapport au moment où le catapressan* a été administré, ce qui entraîne des moyennes de 51 avec des écarts types de ± 2 seulement. L'influence de la clonidine à cette dose nous paraît donc indiscutable.

A 500 $\mu\text{g/kg}$, le ralentissement cardiaque que provoque la clonidine est un peu plus marqué. Il est surtout plus durable que précédemment. La figure 3 donne les résultats moyens. Les niveaux les plus bas ont été ici de 36, 38, 36, 36 et 35 systoles à la minute, chiffres jamais observés chez le sujet normal.

Systoles /mn

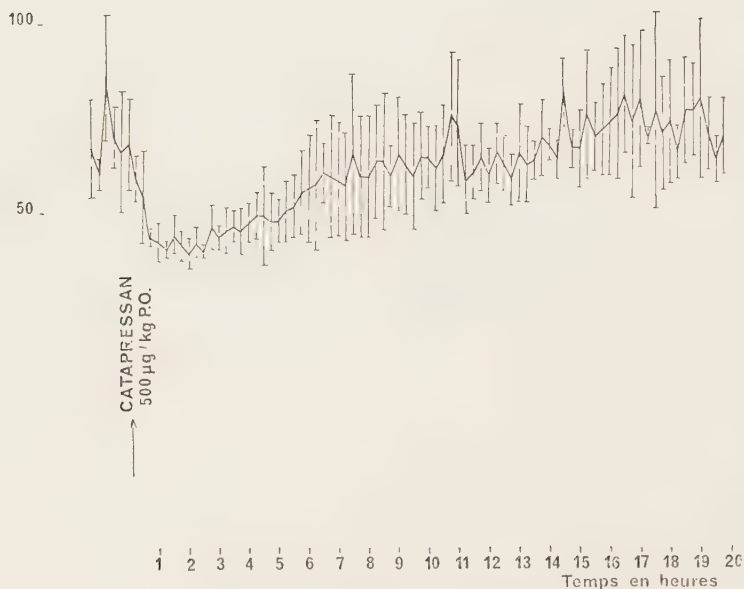


Figure 3

A 1 mg/kg, les moyennes s'abaissent encore (fig. 4) ainsi que les valeurs individuelles. Celles-ci atteignent 28, 43, 32, 31, 31.

Systoles /mn

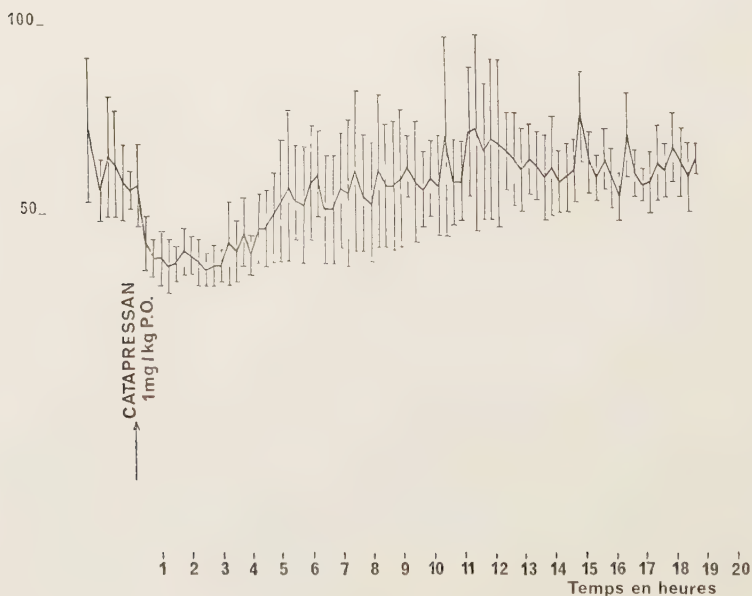


Figure 4

Pour 5 mg/kg (fig. 5) le ralentissement ne s'accroît pas davantage. Les valeurs moyennes sont les mêmes que pour la dose précédente. Il faut toutefois remarquer que la phase de bradycardie se prolonge ici davantage que pour 1 mg/kg.

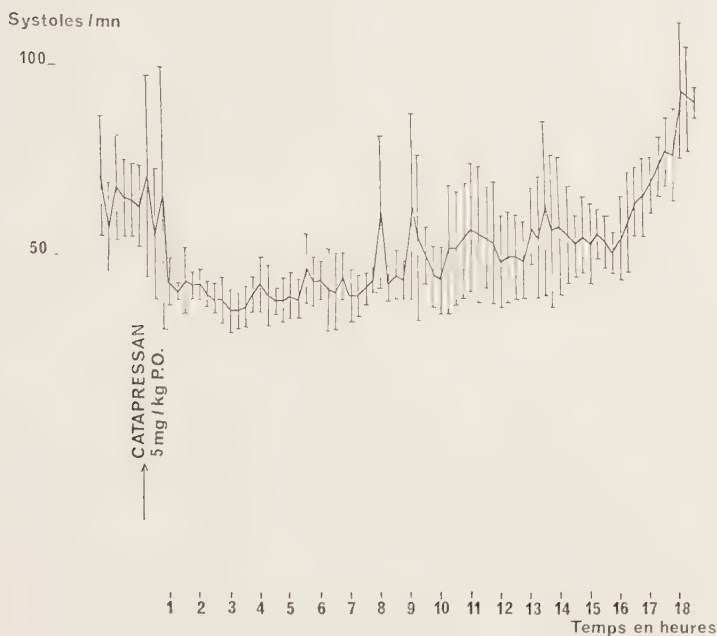


Figure 5

Ainsi donc, chez le chien dont l'innervation cardiaque a été respectée, l'effet bradycardisant de la clonidine administrée par voie buccale, n'apparaît pas aux doses de 25 et 50 $\mu\text{g/kg}$ qui sont considérées en clinique humaine comme déjà des doses relativement fortes. Il faut atteindre 100 $\mu\text{g/kg}$ pour que cette influence se manifeste. Elle est maximum, semble-t-il, pour 1 mg/kg puisque 5 mg/kg ne l'intensifie pas, ne faisant que la prolonger.

3. — INFLUENCE DE LA CLONIDINE SUR LA FRÉQUENCE DU CHIEN ATROPINÉ.

Atropiner un chien, c'est supprimer son tonus cardio-moderateur et objectiver un tonus cardioaccélérateur sous-jacent. La fréquence cardiaque après injection de 0,2 mg d'atropine par voie veineuse s'élève aux environs de 250 systoles par minute. Mais après 3 h 30, les effets ont pratiquement complètement disparu. Il était nécessaire, pour connaî-

tre les effets du catapressan* sur le tonus cardioaccélérateur, autrement dit, sur l'innervation orthosympathique cardiaque, de disposer d'une tachycardie atropinique de plus longue durée. Pour ce faire, l'alkaloïde de la belladone a été administré par voie buccale à la forte dose de 10 mg/kg. On atteint alors une valeur moyenne de 200 systoles par minute et la cardioaccélération se corrige lentement pour être encore très significative à la dix-huitième heure qui suit l'injection, comme le montre le tracé 6. Il s'agit, on le voit, d'un délai très suffisant pour permettre la mise en évidence d'une influence sur l'innervation cardioaccélétratrice.

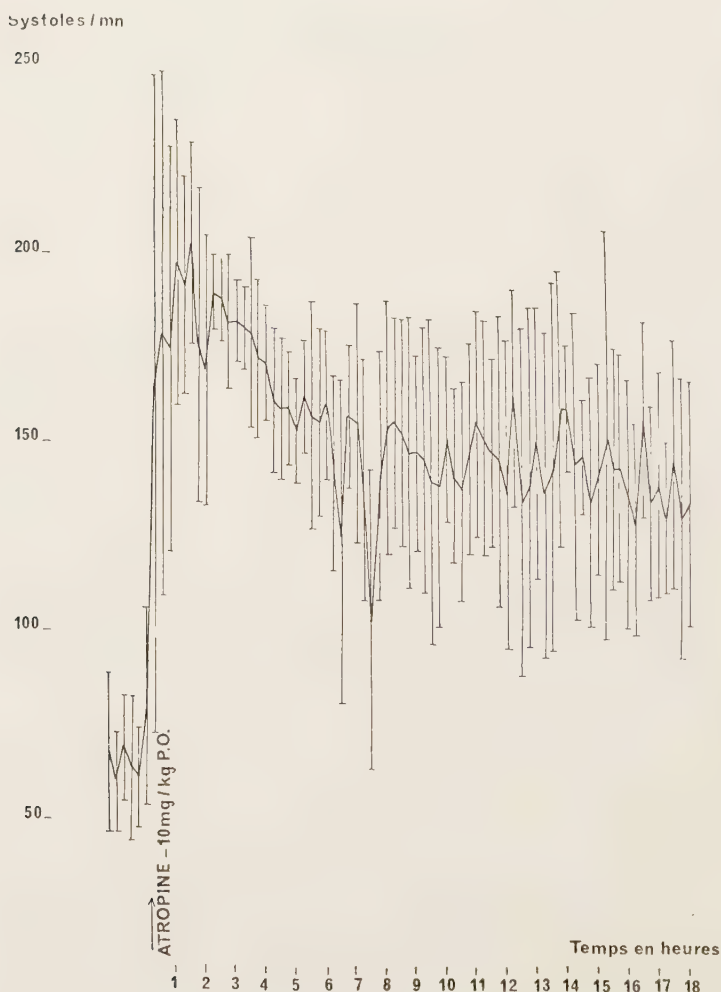


Figure 6

Aux doses de 25 et 50 $\mu\text{g/kg}$, la clonidine est dénuée de toute influence. Le tracé 7, qui résume les essais faits avec 50 μg de catapressan, est peu différent du tracé 6, où la seule action est celle de l'atropine.

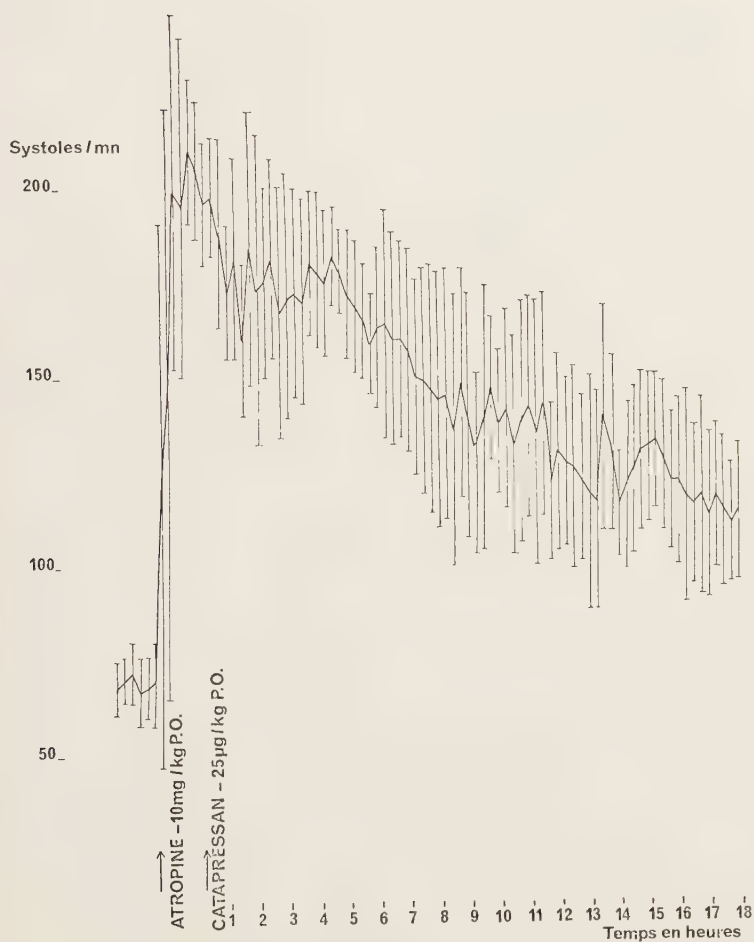


Figure 7

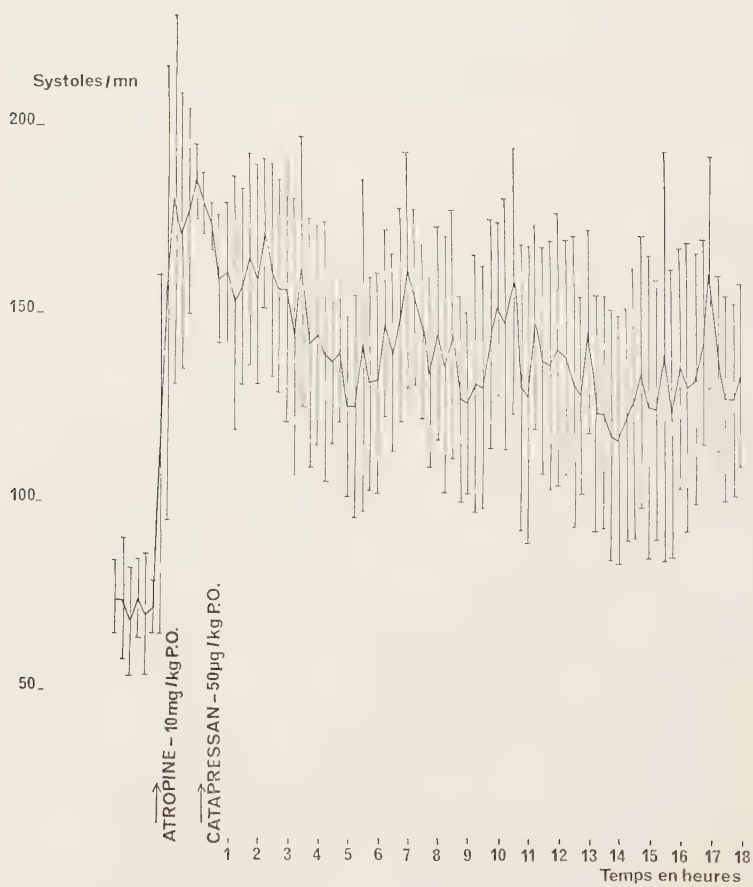


Figure 7 bis

Par contre, à 500 $\mu\text{g/kg}$, le catapressan a un effet marqué. Le rythme se ralentit très sensiblement. Le tracé 8 montre bien ce fait. Le tracé 9 permet d'observer que cette bradycardie relative est un peu plus nette, mais surtout beaucoup plus prolongée que celle que provoque le propranolol à 0,5 mg/kg par voie veineuse.

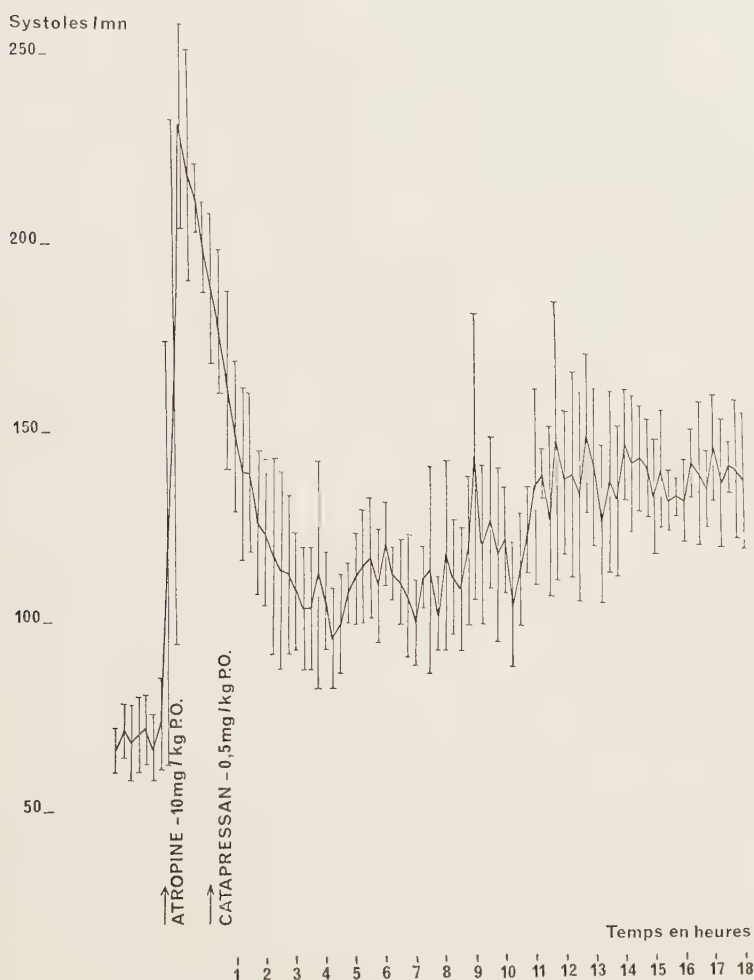


Figure 8

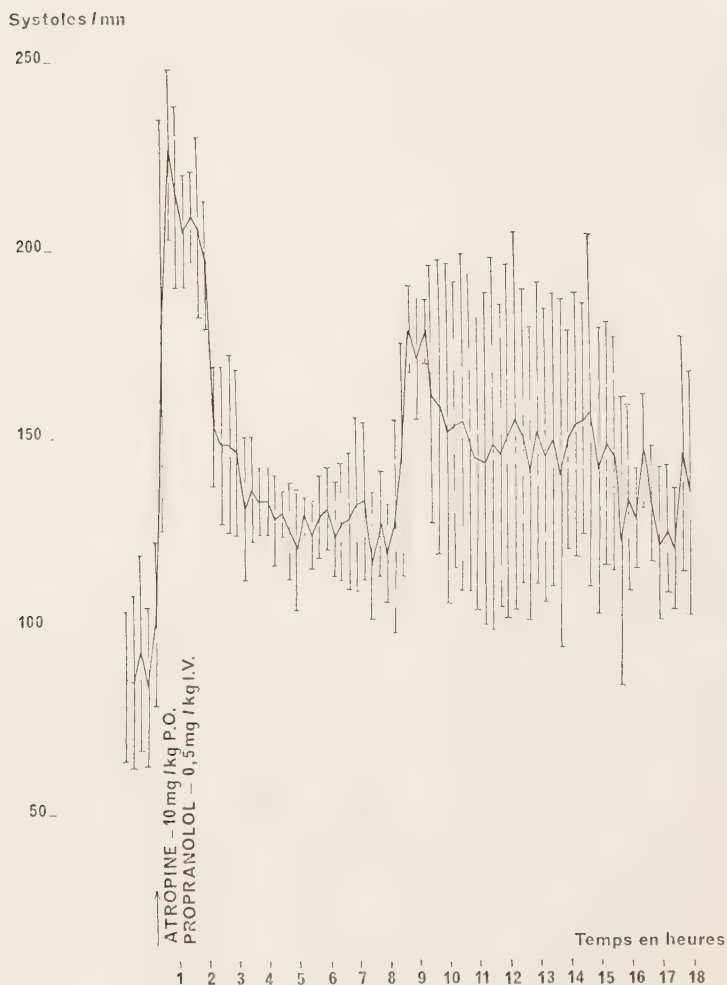


Figure 9

La clonidine agit donc bien sur l'innervation orthosympathique. Il sera indiscutablement nécessaire de compléter ces essais afin de voir qu'elle est la propriété du catapressan* qui apparaît la première : un effet vagomimétique ou une influence sympatholytique.

4. — INFLUENCE DE LA CLONIDINE CHEZ LE CHIEN PRÉTRAITÉ PAR L'ATROPINE ET LE PROPRANOLOL.

Un essai a été réalisé sur une seule série de cinq chiens. L'ingestion d'atropine a porté la fréquence cardiaque à une moyenne de 218 ± 17 et 215 ± 19 systoles/minute. Le pro-

pranolo1 a été ici introduit par voie veineuse à la dose de 1 mg/kg. Des essais antérieurs ont montré avec la même technique, que des résultats tout à fait comparables étaient obtenus que le propranolol soit injecté à 0,5, 1 ou 2,5 mg/kg. Ce β bloquant adrénergique n'agit chez le chien qu'en supprimant le tonus cardioaccélérateur. Or, comme ce dernier ne joue aucun rôle chez le chien à l'état de repos, le propranolol ne modifie pas du tout la fréquence cardiaque dans cette espèce animale. De plus fortes doses pouvant aller jusqu'à 10 mg/kg I.V. ne manifestent pas d'influence dépressive. Pourquoi en est-il différemment chez l'homme où la bradycardie qui est la règle, peut parfois atteindre des niveaux critiques ? Le tonus orthosympathique serait-il plus élevé chez l'humain ou bien encore, une influence dépressive directe sur l'automatisme cardiaque existe-t-elle dans une espèce et pas chez l'autre ?

Quoi qu'il en soit, le propranolol a baissé la fréquence cardiaque aux environs de 140 systoles par minute, sans toutefois réaliser un véritable plateau. Comme le montre le tracé 10, la courbe n'était pas stabilisée au moment où le catapressan* a été administré. Il est donc bien difficile d'affirmer que ce produit a entraîné un ralentissement plus accentué que celui créé par injection du seul β bloquant adrénergique. On est toutefois tenté de le supposer car chez le chien atropiné, la clonidine abaisse le rythme, non seulement plus bas que ne le fait le propranolol, mais aussi audessous des valeurs enregistrées chez l'animal atropiné et bistellectomisé. Bien sûr, de tels résultats vont à l'encontre de ce qui a été dit à la suite des expériences faites de façon aiguë. Mais les conditions mises en œuvre ici sont certainement plus satisfaisantes. Il est donc indispensable, avant de conclure formellement, de compléter ces résultats par d'autres qui seraient obtenus chez le chien sympathectomisé et atropiné. On ne saurait parler d'une potentialisation de l'effet dépresseur de la clonidine par le propranolol puisque les deux courbes 8 et 10 sont bien comparables.

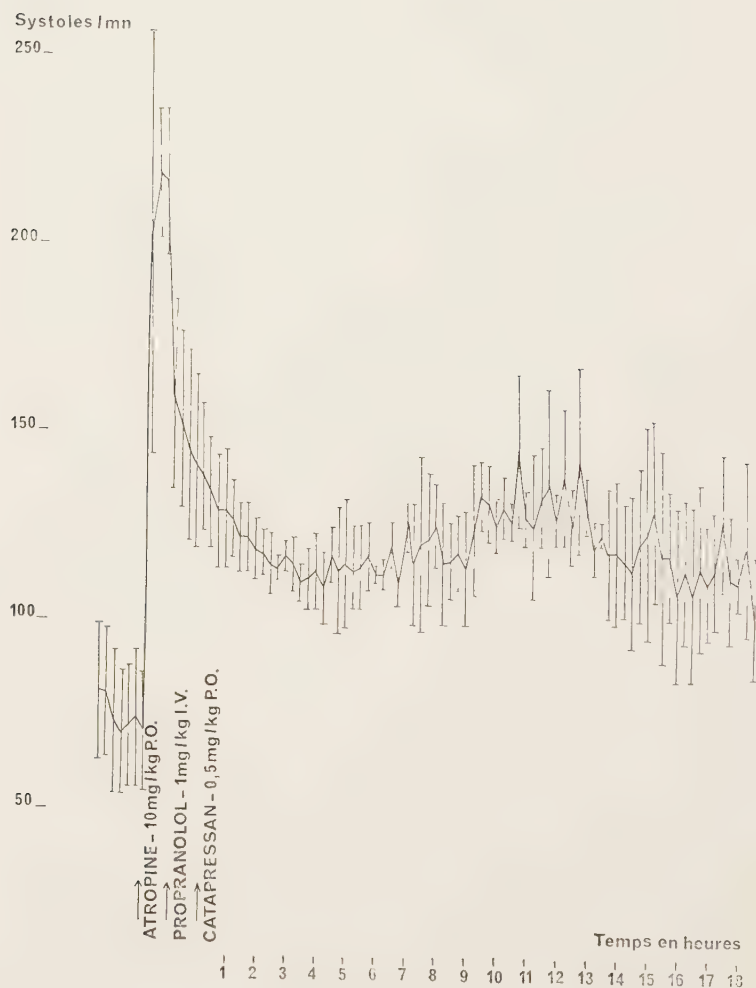


Figure 10

On est donc bien tenté de parler d'un effet bradycardisant direct de la clonidine. Mais il serait certainement prématuré de le faire.

CONFRONTATION DES RÉSULTATS AVEC LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Ainsi donc l'action bradycardisante de la clonidine est un fait qui est retrouvé par tous. Le mécanisme en est toutefois encore discuté.

Trois possibilités schématiques peuvent rendre compte d'une telle influence :

1) Une hypertonie du système parasympathique. On sait que chez l'homme et aussi chez le chien, il existe en permanence une livraison d'acétylcholine au niveau des zones d'automatisme par les fibres du pneumogastrique. Ce tonus vagal, qui s'exagère chez le sportif, est l'aboutissement d'un réflexe dont le point de départ se trouve au niveau des zones barosensibles de la crosse de l'aorte et de la bifurcation des carotides. Ce réflexe est mis en jeu quand la pression artérielle à ce niveau est supérieure à 70 mmHg, c'est-à-dire on le voit dans les conditions normales. Il s'exagère lorsque la pression artérielle augmente. Si bien que l'on arrive à ce paradoxe apparent que constitue les effets cardiaques de la noradrénaline. Lorsqu'on injecte ce médiateur chimique par voie veineuse, il se produit une bradycardie bien que ce soit la même substance qui est libérée par le système orthosympathique pour accélérer le cœur. Il existe une compétition entre une telle influence directe et la mise en jeu intensifiée de l'innervation cardiomodératrice par les zones barosensibles. C'est cette dernière qui l'emporte.

Il est facile de reconnaître si une bradycardie trouve son origine dans une hypertonie vagale. Tel est le cas si le cœur s'accélère de nouveau après section des vagues ou intervention d'une substance vagolytique qui, comme l'atropine, bloque les récepteurs cholinergiques.

2) Un blocage du système orthosympathique. Un tel mécanisme ne peut jouer que dans les cas où le système orthosympathique cardioaccélérateur joue un rôle permanent. Or, ce n'est pas le cas du chien, dont la fréquence cardiaque est mesurée par télé-électrocardiographie. On a vu que, dans ces conditions, le propranolol ne modifiait pas le rythme cardiaque. Il n'y a d'ailleurs aucune différence statistique entre la fréquence de chiens normaux et celle de chiens ayant subi une sympathectomie thoracique haute lorsque l'on utilise la télémetrie (Duchêne-Marullaz et Vacher, 1964). Certes, il en va bien autrement dans les conditions habituelles chez le chien fixé sur une table d'examen. Ici, le propranolol provoque une bradycardie d'une part, et d'autre part, il existe une différence très nette entre les chiens normaux et les animaux sympathectomisés. Ces derniers présentent une cardioaccélération moins marquée que les premiers. Toute tachycardie modérée est due à un double mécanisme, une réduction de l'hypertonie vagale et une mise en jeu de l'innervation orthosympathique. Supprimer cette dernière est alors créer une bradycardie relative.

Qu'en est-il chez l'homme ? Il a déjà été dit que le propranolol ralentissait le cœur en clinique humaine. Mais par quel mécanisme ? Une telle propriété sera-t-elle retrouvée pour toute médication susceptible de suspendre l'action de l'orthosympathique ? L'utilisation prochaine de β bloquant adrénergiques non dépresseurs myocardiques apportera une réponse.

Quoi qu'il en soit, un blocage du système orthosympathique est aisé à mettre en évidence. La suppression d'une bradycardie, après influence d'une substance qui, par un mécanisme quelconque inhibe le sympathique comme la réserpine, la guanéthidine ou le propranolol, est significative. La bradycardie induite par un agent bloquant sera d'autant plus nette que l'influence permanente de l'innervation cardioaccélétratrice sera plus marquée. C'est bien le cas du chien atropiné.

3) Une influence directe sur les zones d'automatisme. La fréquence cardiaque est chez l'homme, comme chez le chien, ainsi qu'il vient d'être rappelé, en permanence modifiée par l'innervation extrinsèque. Cependant, il ne faut pas perdre de vue que le cœur est automatique. Il possède en lui-même toutes les raisons de son fonctionnement. Chez le chien, après dénervation totale, le rythme se situe entre 140

et 170 systoles par minute. C'est ce que l'on observe aussi lorsqu'on a bloqué le système parasympathique par l'atropine et le système orthosympathique par le propranolol, ou encore après avoir éliminé chirurgicalement l'une ou l'autre innervation si l'on emploie soit l'atropine ou soit le propranolol pour suspendre l'influence de l'autre.

Chez l'homme, les essais de greffe de cœur, mais aussi l'usage des mêmes agents pharmacodynamiques ont permis de situer la fréquence sinusale autonome aux environs de 106 systoles par minute.

Une influence dépressive directe sur les zones d'automatisme se reconnaît lorsqu'un produit est capable de ralentir un cœur dont l'innervation extrinsèque a été fonctionnellement éliminée. Par lequel de ces trois mécanismes la clonidine exerce-t-elle son influence bradycardisante ?

1. — HYPERTONIE VAGALE PROVOQUÉE PAR LA CLONIDINE.

L'ensemble des auteurs est désormais bien d'accord sur le fait que la clonidine augmente l'emprise du tonus cardiomodérateur sur le cœur. Certes, dans leurs premiers essais de 1968, Nayler et ses collaborateurs écrivent que l'influence du catapressan n'est pas modifiée par la bivagotomie ou par un ganglioplégique. Toutefois, l'année suivante, Neyler, Price, Stone et Lowe admettent que la bistellectomie comme la section des deux pneumogastriques diminuent fortement la cardiomodération, sans cependant la faire entièrement disparaître. Enfin, en 1970, Nayler et Stone reconnaissent que l'atropine réduit très sensiblement la bradycardie induite par la clonidine. Mais entre temps, un tel fait avait été rapporté. Boissier et collaborateurs signalent en 1968 que l'atropine réduit, sans toutefois abolir totalement la cardiomodération provoquée par des doses de 5 à 30 $\mu\text{g/kg}$ I.V. de ST 155. Maxwell (1969) souligne qu'un prétraitement à l'atropine empêche les effets chronotropes négatifs du catapressan. Kaplan et coll. (1968-1969) concluaient leurs recherches en suggérant que le ralentissement cardiaque observé après injection intraveineuse de ce produit trouvait une unique origine dans un réflexe cardiomodérateur réaction de l'effet sympathomimétique direct, initialement réalisé. On retrouvera dans le travail de Robson et coll. (1969) une conclusion du même ordre. Scriabine et coll. (1970) soulignent eux aussi l'importance du facteur vagomimétique. Schmitt et Fenard confirment enfin, tout récemment, que l'atropine, comme des

ganglioplégiques tels l'hexaméthonium ou la mécamylamine, suppriment la bradycardie.

Une augmentation du tonus cardiomodérateur ressort très nettement, aussi, des essais poursuivis à l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat. Inexistante pour des doses de 25 et 50 $\mu\text{g/kg}$, elle est nette à partir de 100 $\mu\text{g/kg}$. Pour 1 mg/kg le ralentissement cardiaque est considérable, puisque la valeur de 28 systoles/minute a été relevée. Le chien, à ce rythme, garde sa conscience. Tout au plus ne se déplace-t-il pas volontiers. Il faut souligner qu'aucun produit essayé jusqu'alors avec la technique de télé-électrocardiographie n'avait fait preuve d'action bradycardisante. La résérpine notamment n'avait pu ralentir le rythme cardiaque. Il faut rappeler toutefois que la fréquence est déjà relativement basse chez le chien observé au moyen de cette technique. Un autre point d'impact de la clonidine ne saurait rendre compte d'un tel ralentissement puisqu'on n'observe pas d'influence aussi marquée dans les autres conditions expérimentales.

Cette hypertonie vagale ainsi reconnue, peut relever de deux origines : un effet direct sur les centres cardiomodérateurs, comme le ferait par exemple une anoxie bulbaire ou comme cela a été suggéré par une sensibilité exagérée, des zones barosensibles, points de départ physiologique du tonus cardiomodérateur. Les travaux de Robson et coll., ceux de Scriabine plaident en faveur de ce dernier mécanisme.

La mise en jeu intensifiée de l'innervation parasympathique au niveau du cœur n'a pas seulement une composante chronotrope. Il se produit aussi un effet dromotrope négatif puisque l'entraînement auriculaire n'est plus suivi du tout d'une réponse ventriculaire régulière.

2. — DIMINUTION DE L'INFLUENCE ORTHOSYPATHIQUE.

Que la clonidine diminue l'influence de l'orthosympathique cardiaque est une proposition faite par plusieurs auteurs. Elle cadre d'ailleurs avec ce que l'on sait de l'action hypotensive du produit. Schmitt et coll. précisent que la fréquence des courants d'action dans les fibres adrénergiques à destination du cœur diminue sensiblement. Cela laisse bien entendre que la clonidine exerce ses effets dans le domaine orthosympathique au niveau des centres nerveux eux-mêmes. Rappelons d'ailleurs que Constantine et McShane n'obtiennent aucun changement de fréquence en injectant

16 µg de ST 155 dans la circulation générale alors que la même quantité introduite dans l'artère nourricière de la région bulbaire ralentit le cœur. Ces auteurs n'évoquent d'ailleurs pas d'autres causes possibles de ralentissement qu'une réduction du tonus orthosympathique.

Le fait que chez l'animal atropiné la clonidine est encore susceptible d'abaisser très nettement la fréquence, ne peut s'expliquer que par un impact direct sur l'automatisme ou par une réduction de tonus cardioaccélérateur démasquée par le vagolytique. Or, comme chez le chien prétraité par un β bloquant et par l'atropine, la bradycardie est discutable, force est moins d'admettre une influence sympatholytique. Il s'agit bien d'un phénomène central puisqu'il a été vu que des doses très importantes de clonidine, hors de proportion avec celles possibles en thérapeutique, ne supprimaient pas les effets de l'excitation des voies cardioaccéléatrices. On sait bien d'ailleurs que la clonidine supprime le tonus vasoconstricteur en laissant intact la vasoconstriction induite par stimulation des nerfs orthosympathiques. Il s'agit d'un mécanisme d'action très différent de celui des hypotenseurs déjà connus et utilisés.

Cette suppression du tonus cardioaccélérateur ne peut s'exercer évidemment que lorsque ce dernier existe, ce qui n'est pas le cas chez le chien en situation libre et au repos, mais que, cela a été dit, chemin faisant, se rencontre peut-être dans l'espèce humaine.

L'observation des animaux traités par la clonidine a permis de remarquer encore une fois un fait souvent méconnu, qui est la possibilité d'accélération cardiaque alors que le système sympathique ne joue plus. Les chiens dont le rythme a été très nettement abaissé par la clonidine aux environs de 40 systoles par minute par exemple, peuvent à l'occasion d'un stimulus émotif, présenter une accélération cardiaque jusqu'à 110. Il s'agit là tout simplement d'une réduction momentanée du tonus cardiomodérateur. Un phénomène semblable peut exister chez l'homme. La cardioaccélération sera moins marquée puisque son ampleur dépend du tonus cardiomodérateur à lever et aussi de la valeur de la fréquence sinusale autonome moins forte chez l'homme que chez le chien.

3. — LA CLONIDINE A-T-ELLE UN EFFET DIRECT SUR L'AUTOMATISME CARDIAQUE ?

La création d'une hypertonie vagale, la suppression d'un

tonus cardioaccélérateur par la clonidine ont été retrouvées par tous les pharmacologues qui se sont intéressés à ces deux points. Aucune équivoque ne semble devoir demeurer à ce sujet. Il ne semble pas en être de même en ce qui concerne l'interrogation formulée au début de ce paragraphe.

Certes, il apparaît nettement que l'on ne doit pas tenir compte du premier travail de Nayler et coll. qui expliquent toute l'action bradycardisante de la clonidine par une dépression de l'automatisme. Bentley et Li partagent la même opinion. Mais Hoefke et Kobinger, en 1966, n'avaient pas noté d'action sur la préparation cœur-poumon, Constantine et McShane pas d'influence sur la fréquence du cœur isolé de chat, pour 100 µg ou 1 mg de produit introduits dans le liquide de perfusion. Les conclusions de Kaplan et collaborateurs vont dans le même sens, que ce soit sur des cœurs dénervés ou encore des cœurs isolés de chien, la clonidine ne modifie pas la fréquence. Nayler, Price, Stone et Lowe, en 1969, ne voient pas de modifications dans le comportement d'oreillettes isolées de lapin, de cobaye, de chiens ou de cœurs d'animaux ayant été récemment transplantés. Mais l'effet bradycardisant ne disparaît pas chez des chiens bi-lectectomisés et bivagotomisés. Or, si ces interventions sont réalisées de façon satisfaisante, la dénervation nous paraît bien complète. En 1970, Nayler et Stone, chez des chiens à cœur dénervé, observent que 20 µg/kg de clonidine abaissent la fréquence de 18 systoles en moyenne. L'opinion de Scriabine et coll. est beaucoup plus nuancée. La clonidine est sans influence sur le cœur isolé et perfusé. Par contre, si on l'introduit directement dans l'artère nourricière, du nœud de Keith et Flack, le cœur se ralentit très nettement et cela pendant une quarantaine de minutes, ce qui leur fait bien admettre un effet direct sur l'automatisme cardiaque.

Dans les recherches faites à Royat, la clonidine, même à de très fortes doses, n'a pas modifié la fréquence cardiaque de chiens chloralosés dont le cœur avait été dénervé tout à la fois par une sympathectomie thoracique haute et par injection d'atropine. Et pourtant, on a très nettement eu l'impression que l'association d'atropine et de clonidine était plus bradycardisante que l'association d'atropine et d'un β bloquant. C'est un problème qui mérite encore un complément d'investigation. Il faut toutefois souligner que si cet effet direct de la clonidine existe, il est mineur par rapport aux deux influences principales par lesquelles la clonidine est bradycardisante, vagomimétique d'une part, inhibitrice centrale du tonus cardioaccélérateur d'autre part.

Signalons enfin que les expériences réalisées sur le mode aigu nous ont convaincu de la faible toxicité de la clonidine par rapport à la dose thérapeutique. Le produit ne déprime pas la contractibilité myocardique. Il n'a pas, pour lui-même, d'effet négatif sur la conduction auriculo-ventriculaire.

Conclusions

Ainsi donc la première partie de ce travail qui relate les faits expérimentaux apportés déjà par de nombreux auteurs, formule l'interrogation à laquelle nous avons tenté de répondre. La clonidine entraîne à certaines doses une bradycardie manifeste. Quel est le mécanisme de cette action ? De façon générale, quels sont les effets sur le cœur de ce relativement récent agent antihypertenseur ?

1. — Sur la fonction dromotrope, la clonidine agira de façon différente selon que le cœur sera innervé ou dénervé. Dans le premier cas, il y aura réduction de la conduction auriculo-ventriculaire soit par un effet vagomimétique et il sera important quand l'innervation entière a été respectée, soit par inhibition de l'innervation cardioaccélétratrice chez l'animal atropiné. Dans le deuxième cas, la clonidine même à forte dose, n'aura pratiquement pas d'action.

2. — Sur la fonction chronotrope, quand le cœur a été entièrement soustrait à l'influence de son innervation chez le sujet chloralosé et à thorax ouvert, la clonidine n'a pas d'influence. A des doses très supérieures à celles qu'utilise le clinicien, le produit ne déprime pas les fonctions cardiaques.

3. — Chez le chien non narcosé, dont la fréquence est enregistrée par télémetrie, la clonidine exerce son pouvoir bradycardisant à partir de 100 $\mu\text{g/kg}$. Ce dernier s'accroît pour devenir maximum en intensité pour 1 mg/kg. A 5 mg/kg, la cardiomodération n'est pas plus forte, elle est toutefois plus durable. Il s'agit là indiscutablement d'une action vagomimétique.

4. — Chez le chien dont le rythme est toujours surveillé par télé-électrocardiographie, mais après atropine, c'est-à-dire après suppression de toute possibilité vagomimétique, la clonidine inhibe totalement le tonus cardioaccélérateur ainsi extériorisé. Un effet sympatholytique central est mis alors en évidence. Des essais réalisés sur l'animal narcosé ont montré que l'excitation des voies cardioaccélévatrices est toujours efficace sous clonidine. Un tel mécanisme de réduction de la fréquence ne peut être invoqué chez le chien au repos et en situation libre, mais il intervient certainement à l'effort et peut-être de façon habituelle chez l'homme.

5. — La comparaison des résultats acquis, toujours sous télé-métrie, par l'association clonidine atropine d'une part, et clonidine propranolol d'autre part, montre que dans le premier cas, la bradycardie est plus marquée que dans le second. Ce fait suggère que dans ces conditions le produit pourrait légèrement déprimer l'automatisme cardiaque. La discordance entre cette possibilité et le manque d'influence sur le cœur dénervé du sujet chloralosé placé en situation aiguë, impose assurément des essais complémentaires.

Le 12 novembre 1970.

Le 10 novembre 1970.

Vu le Doyen,

Vu le Président de Thèse,

G. MEYNIEL.

P. DUCHÊNE-MARULLAZ.

Vu et permis d'imprimer :

N° M. 1/71.

Le 18 janvier 1971.

Le Doyen,

G. MEYNIEL.

Bibliographie

- BARNETT (A.J.) & CANTOR (S.). — Observations on the hypotensive action of catapress (S.T. 155) in man. — *Med. J. Aust.*, 1968, 1, 87-9.
- BENTLEY (G.A.) & LI (D.M.F.). — Studies of the new hypotensive drug ST 155. — *European J. Pharmacol.*, 1968, 4, 124-134.
- BOCK (K.D.), HEIMSOETH (V.), MERGUET (P.) & SCHOENERMARK (J.). — Clinical and clinical experimental studies with a new hypotensive agent: Dichlorophenyl-amino-imidazoline. — *Deut. Med. Wochenschr.*, 1966, 91, 1761-1772.
- BOISSIER (J.R.), GUIDICELLI (J.F.), FICHELE (J.), SCHMITT (H.) & Mme SCHMITT (H.). — Cardiovascular effects of 2,6 dichlorophenylamino-2 imidazoline hydrochloride ST 155. I. Peripheral sympathetic system. — *European J. Pharmacol.*, 1968, 2, 333-339.
- CONSTANTINE (J.W.) & Mc SHANE (W.K.). — Analysis of the cardiovascular effects of 2 (2,6 dichlorophenyl amino 2 imidazoline hydrochloride (catapress). — *European J. Pharmacol.*, 1968, 4, 109-123.
- DUCHÊNE-MARULLAZ (P.). — La télé-électrocardiographie en expérimentation animale. — *Gazette Médicale de France*, 1969, 76, 433-440.
- DUCHÊNE-MARULLAZ (P.) & ARNOULD (P.). — Valeur de la fréquence sinu-sale autonome chez le chien. — *C.R. Soc. Biol.*, 1965, 158, 668.
- DUCHÊNE-MARULLAZ (P.), SCHAFF (G.), LAUTIER (F.) & CONDAT (M.). — Renseignements donnés sur l'innervation cardiaque extrinsèque du chien par un agent bloquant les récepteurs adrénergiques β . — *C.R. Soc. Biol.*, 1967, 161, 306.
- DUCHÊNE-MARULLAZ (P.) & VACHER (J.). — Influence de la bistellectomie sur la fréquence cardiaque du chien. — *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 1527.
- DUCHÊNE-MARULLAZ (P.), VACHER (J.) & VALENSI (F.). — Durée de l'action vagolytique de l'atropine. — *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 542.
- HOEFKE (W.) & KOBINGER (W.). — Pharmacological effects of 2 (2,6 dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride, a new antihypertensive substance. — *Arzneimittel-Forschung.*, 1966, 16, 1038-1050.
- KAPLAN (H.R.), LA SALA (S.A.), SIMON (A.) & ROBSON (R.D.). — ST 155 induced cardiac slowing in dogs. — *European J. Pharmacol.*, 1969, 6, 193-196.
- KLUPP (H.), KNAPPEN (F.), OTSUKA (Y.), STRELLER (I.) & TEICHMANN (H.). — Effects of clonidine on central sympathetic tone. — *European J. Pharmacol.*, 1970, 10, 225-229.

- LAUBIE (M.) & SCHMITT (H.). — Effets hémodynamiques du ST 155 2-(2,6 dichlorophénylamino)-2-imidazoline hydrochloride) chez le chien hypertendu. — *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.*, 1969, 179, 23.
- MAXWELL (G.M.). — The effects of 2 (2,6 dichlorophenylamine) 2 imidazoline hydrochloride (catapress) upon the systemic and coronary haemodynamics and metabolism of intact dogs. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1969, 181, 7-14.
- MERGUET (P.), HEIMSOOTH (V.), MURATA (T.) & BOCK (K.D.). — Experimental study on the circulatory effects of 2 (2,6 dichlorophenylamino) 2 imidazoline hydrochloride in Man. — *Pharmacol. Clin.*, 1968, 1, 30-37.
- NAYLER (W.G.), PRICE (J.M.), SWANN (J.B.), MC INNES (I.), RACE (D.) & LOWE (T.E.). — Effect of the hypotensive drug ST 155 (catapress) on the heart and peripheral circulation. — *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1968, 164, 45-59.
- NAYLER (W.G.) & STONE (J.). — An effect of ST 155 (clonidine) 2 (2,6-dichlorophenylamino) 2 imidazoline hydrochloride (catapress) on relationship between blood pressure and heart rate in dogs. — *European J. Pharmacol.*, 1970, 10, 161-167.
- NAYLER (W.G.), ROSENBAVEN (M.), MC INNES (I.) & LOWE (T.E.). — Effect of a new hypotensive drug ST 155 on the systemic circulation. — *Amer. Heart. J.*, 1966, 72, 764.
- ROBSON (R.D.) & KAPLAN (H.R.). — An involvement of ST 155 2 (2,6 dichlorophenylamino) 2 imidazoline (catapress) in cholinergic mechanisms. — *Eur. J. Pharmacol.*, 1969, 5, 328-337.
- ROBSON (R.D.) & KAPLAN (H.R.). — A reflex cholinergic involvement of ST 155 2 (2,6 dichlorophenylamino) 2 imidazoline hydrochloride. — *Pharmacologist*, 1968, 10, 157.
- ROBSON (R.D.), KAPLAN (H.R.) & LAFORCE (S.). — An investigation in to the bradycardic effects of ST 155 2 (2,6 dichlorophenylamino) 2 imidazoline Hcl in the anesthetized dog. — *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1969, 169, 120-131.
- SCHMITT (H.) & FENARD (S.). — Influence de l'atropine des ganglioplé-
giques et de la bivotomie sur les effets hémodynamiques de la
clonidine. — *J. Pharmacol. (Paris)*, 1970, 1, 358.
- SCHMITT (H.), Mme SCHMITT (H.), BOISSIER (J.R.) & GUIDICELLI (J.F.). — Centrally mediated decrease in sympathetic tone induced by 2 (2,6 dichlorophenylamino) 2 imidazoline (ST 155, catapressan). — *European J. Pharmacol.*, 1967, 2, 147-148.
- SCHMITT (H.), Mme SCHMITT (H.), BOISSIER (J.R.), GUIDICELLI (J.F.) & FICHELE (J.). — Cardiovascular effects of 2 (2,6 dichlorophenylamino) 2 imidazoline hydrochloride (ST 155). II central sympathetic structures. — *European J. Pharmacol.*, 1968, 2, 340-346.
- SCHNEIDER (K.W.) & GATTEN-LOEHNER (W.). — Haemodynamic studies following administration of ST 155 2 (2,6 dichlorophenyl amino) 2 imidazoline hydrochloride in humans. — *Deut. Med. Wochenschr.*, 1966, 91, 1533-1539.
- SCRIABINE (A.), STAVORSKI (J.), WENGER (H.C.) TORCHIANA (M.L.) & STONE (C.A.). — Cardiac slowing of clonidine in dogs. — *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1970, 171, 256-264.
- ZAIMIS (E.). — Pharmacology of catapress. Second international symposium on catapress. 15 et 16 mars 1969 (Londres).

Table des Matières

<i>Introduction</i>	13
<i>Chapitre I.</i> — Effets cardiaques de la clonidine. Données de la littérature	17
<i>Chapitre II.</i> — Effets cardiaques de la clonidine. Résultats personnels	31
1. Méthodes d'étude	32
2. Notion sur « la fréquence ventriculaire maxi- ma »	33
3. Influence de la clonidine lorsque l'innervation extrinsèque a été respectée	35
4. Influence de la clonidine après atropine	35
5. Influence de la clonidine sur les effets chrono- trope et dromotrope de l'excitation du stel- laire droit	36
6. Influence de la clonidine sur le cœur dénervé.	39
7. Notion de toxicité aiguë	39
<i>Chapitre III.</i> — Influence de la clonidine sur la fré- quence cardiaque du chien non narcosé	41
1. Méthode d'étude	43
2. Influence de la clonidine sur la fréquence cardiaque du chien normal	44
3. Influence de la clonidine sur la fréquence du chien atropiné	47
4. Influence de la clonidine chez le chien pré- traité par l'atropine et le propranolol	52

<i>Chapitre IV. — Confrontation des résultats avec les données de la littérature</i>	55
1. Hypertonie vagale provoquée par la clonidine.	57
2. Diminution de l'influence orthosympathique..	58
3. La clonidine a-t-elle un effet direct sur l'automatisme cardiaque	59
<i>Conclusions</i>	63
<i>Bibliographie</i>	65
